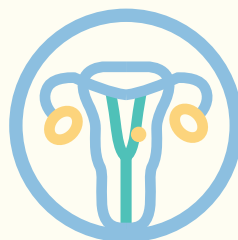
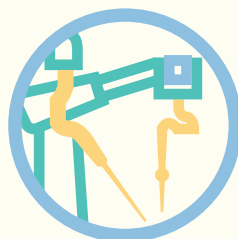


WYBRANE ZAGADNIENIA WSPÓŁCZESNEJ MEDYCyny

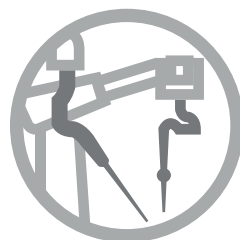
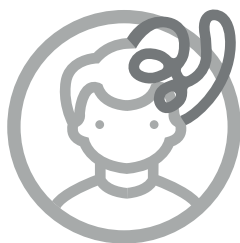


pod redakcją
Katarzyny Pawlak-Osińskiej i Michała Szpindy



**POLITECHNIKA
BYDGOSKA**
Wydawnictwa Uczelniane

WYBRANE ZAGADNIENIA WSPÓŁCZESNEJ MEDYCyny



pod redakcją
Katarzyny Pawlak-Osińskiej i Michała Szpindy

WYDAWNICTWA UCZELNIANE
Politechniki Bydgoskiej
im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Recenzent
prof. dr hab. n. med. Jan Karczewski

Opracowanie redakcyjne i techniczne
mgr Dorota Ślachciak, mgr Aleksandra Górską,
mgr Patrycja Fereni-Morzyńska

Projekt okładki
mgr Daria Janawa

© Copyright
Wydawnictwa Uczelniane Politechniki Bydgoskiej
Bydgoszcz 2025

Utwór w całości ani we fragmentach nie może być powielany
ani rozpowszechniany za pomocą urządzeń elektronicznych,
mechanicznych, kopiujących, nagrywających i innych
bez pisemnej zgody posiadacza praw autorskich.

ISBN 978-83-68285-41-3

Wydawnictwa Uczelniane Politechniki Bydgoskiej
Redaktor Naczelny
dr hab. inż. Marcin Zastempowski, prof. PBS
ul. Sucha 9B, 85-796 Bydgoszcz, tel. 52 3749482, 52 3749426
e-mail: wydawucz@pbs.edu.pl <https://wydawnictwa.pbs.edu.pl>

Wyd. I. Ark. aut. 18,0. Ark. druk. 17,7.
Zakład Małej Poligrafii PBS

Spis treści

Przedmowa.....	7
----------------	---

Rozdział I

ZABURZENIA BUDOWY I FUNKCJI UKŁADU NERWOWEGO OŚRODKOWEGO

Sonia Łazarz, Bartosz Nadolski, Sławomir Biedrzycki,
Aleksander Araszkiewicz

Jakie zmiany zaszły w opiece nad pacjentem z zaburzeniami psychicznymi od czasów prehistorii do dnia dzisiejszego?	11
---	-----------

Sonia Łazarz, Bartosz Nadolski, Sławomir Biedrzycki,
Aleksander Araszkiewicz, Klaudia Łazarz

Schizofrenia – nowoczesne możliwości leczenia farmakologicznego	22
--	-----------

Bartosz Nadolski, Sonia Łazarz, Sławomir Biedrzycki,
Aleksander Araszkiewicz, Klaudia Łazarz

Depresja lekooporna – leczenie obecne i zapatrywania na przyszłość.....	29
--	-----------

Bartosz Nadolski, Sonia Łazarz, Sławomir Biedrzycki,
Aleksander Araszkiewicz, Klaudia Łazarz

Działanie przeciwdepresyjne psylocybiny: nowe horyzonty w leczeniu depresji	40
--	-----------

Bartosz Nadolski, Sonia Łazarz, Sławomir Biedrzycki, Klaudia Łazarz,
Aleksander Araszkiewicz

Psylocybina – alternatywna nadzieja chorych na depresję lekooporną na podstawie przeglądu wybranych prac naukowych	45
---	-----------

Sonia Łazarz, Bartosz Nadolski, Sławomir Biedrzycki,
Aleksander Araszkiewicz

Problematyka chorób i zaburzeń psychicznych dzieci i młodzieży w Polsce	53
--	-----------

Bartosz Nadolski, Sonia Łazarz, Sławomir Biedrzycki,
Aleksander Araszkiewicz, Klaudia Łazarz

Sieć Stanu Domyślnego (DMN-Default Mode Network), jej rola i funkcje w kontekście współczesnej psychiatrii	60
---	-----------

Marek Harat, Marcin Birski, Dariusz Paczkowski

Penetrujące urazy czaszkowo-mózgowe	68
--	-----------

Maja Planutis, Bartosz Kozłowski

Podstawy monitorowania EEG w anestezjologii.....	91
---	-----------

Rozdział II

CHOROBY UKŁADU ODDECHOWEGO, SERCOWO-NACZYNIOWEGO, POKARMOWEGO I MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWEGO

- Jakub Zblewski, Bartosz Kozakiewicz, Krzysztof Dalke, Katarzyna Sierakowska
Postępowanie okołoperacyjne w endoskopowych operacjach zatok przynosowych (FESS) – aktualne wytyczne.....105
- Gwidon Polak
Choroba wieńcowa – aktualne definicje i współczesne leczenie chorych w starszym wieku 119
- Cezary Rybacki, Michał Osiński, Marianna Kaczmarek, Stanisław Osiński, Katarzyna Pawlak-Osińska
Niepozorne objawy, poważna choroba – obturacyjny bezdech senny.....131
- Agnieszka Meder
Echoendoskopia: możliwości diagnostyczno-terapeutyczne144
- Stanisław Krajewski
Rehabilitacja po operacjach odcinka lędźwiowego kręgosłupa.....169

Rozdział III

CHOROBY UKŁADU PŁCIOWEGO ŻEŃSKIEGO

- Katarzyna Beata Sierakowska, Małgorzata Tafil-Klawe, Marek Lewandowski, Marek Grabiec
Kwalifikacja, znieczulenie i zmiany fizjopatologiczne u pacjentek poddanych operacjom robotycznym z zakresu ginekologii.....187
- Marek Grabiec, Katarzyna Sierakowska
Rola wirusów brodawczaka ludzkiego (HPV) w patogenezie raka szyjki macicy. Czy profilaktyczne szczepienia przeciwko HPV rzeczywiście zmniejszają ryzyko wystąpienia tego nowotworu?193
- Paweł Sadłecki
Zastosowanie robotów w leczeniu operacyjnym – rys historyczny i czasy współczesne.....209
- Małgorzata Walentowicz-Sadłecka, Alicja Chechłowska, Paweł Sadłecki
Wybrane markery stanu zapalnego jako czynniki prognostyczne u pacjentek z nowotworami narządów płciowych223
- Małgorzata Walentowicz-Sadłecka
Leczenie operacyjne oszczędzające płodność oraz postępowanie umożliwiające zachowanie zdolności prokreacyjnych u pacjentek leczonych z powodu chorób nowotworowych.....240

Rozdział IV
CYFRYZACJA W MEDYCYNIE

Karolina Matulewicz

**Zastosowanie Bliźniaków Cyfrowych w medycynie:
Nowe możliwości w modelowaniu, monitorowaniu
i personalizacji terapii257**

Piotr Tuchowski, Joanna Androsiuk

Wdrażanie zasad CRM w medycynie – aktualny stan wiedzy.....266

Adam Lemanowicz, Zbigniew Serafin

**Wybrane aspekty zastosowania sztucznej inteligencji
w diagnostyce obrazowej.....273**

Przedmowa

Oddajemy w Państwa ręce pierwszą monografię, przygotowaną przez pracowników Wydziału Medycznego Politechniki Bydgoskiej im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich w Bydgoszczy. Pierwotnie zamysłem tego opracowania była chęć przedstawienia się kolegom: pracownikom naszej Uczelni, akademikom innych instytucji i studentom. Pragnęliśmy zaprezentować, czym się zajmujemy klinicznie i jakie są nasze wiodące zainteresowania naukowe. Z uwagi na fakt, że Wydział Medyczny PBS działa dopiero drugi rok, taka autoprezentacja jego pracowników wydawała się więc bardzo sensowna jako płaszczyzna do nawiązania współpracy i wyznaczenia nowych kierunków badawczych. Ten pierwotny zamysł został wprawdzie spełniony, tym niemniej w trakcie redakcji nadesłanych prac okazało się, że obejmują one bardzo aktualne problemy z poszczególnych dziedzin medycyny, które reprezentują Autorzy. Stąd też tytuł monografii „Wybrane zagadnienia współczesnej medycyny”, który ma zachęcać nie tylko medyków, lecz także osoby niezwiązane bezpośrednio z medycyną do zapoznania się z problemami, które są społecznie ważne, powszechne, a z punktu widzenia nauki – intrygujące, a niekiedy i kontrowersyjne. Monografia składa się z czterech rozdziałów.

W rozdziale I poświęconym zaburzeniom budowy i funkcji układu nerwowego ośrodkowego zaprezentowano siedem zagadnień z zakresu psychiatrii, które przedstawiają kolejno: zmiany, jakie zaszły w opiece nad pacjentem z zaburzeniami psychicznymi od czasów prehistorycznych do współczesności, nowoczesne możliwości leczenia farmakologicznego w schizofrenii i depresji lekoopornej, zastosowanie psylocybin w leczeniu depresji, problematykę chorób i zaburzeń psychicznych u dzieci i młodzieży w Polsce oraz znaczenie sieci stanu domyślnego we współczesnej psychiatrii. Ponadto przedstawiono penetrujące urazy czaszkowo-mózgowe i podstawy monitorowania EEG w anestezjologii.

W rozdziale II, który obejmuje choroby układów: oddechowego, sercowo-naczyniowego, pokarmowego i mięśniowo-szkieletowego przedstawiono kolejno aktualne wytyczne w postępowaniu okołooperacyjnym w endoskopowych operacjach zatok przynosowych, współczesne leczenie choroby wieńcowej, obturacyjny bezdech senny, możliwości diagnostyczno-terapeutyczne echoendoskopii oraz rehabilitację pacjentów po operacjach odcinka lędźwiowego kręgosłupa.

W rozdziale III dotyczącym chorób układu płciowego żeńskiego skupiono się kolejno na kwalifikacji, znieczuleniu i zmianach fizjopatologicznych u pacjentek poddanych ginekologicznym operacjom robotycznym, znaczeniu wirusów brodawczaka ludzkiego (HPV) w patogenezie raka szyjki macicy i roli profilaktycznych szczepień przeciwko HPV, zastosowaniu robotów w leczeniu operacyjnym, markerach stanu zapalnego jako czynnikach prognostycznych u pacjentek z nowotworami narządów płciowych, leczeniu operacyjnym oszczędzającym płodność oraz postępowaniu umożliwiającym zachowanie zdolności prokreacyjnych u pacjentek leczonych z powodu chorób nowotworowych.

Rozdział IV dotyczy cyfryzacji w medycynie i koncentruje się na zastosowaniu bliźniaków cyfrowych w medycynie dla potrzeb modelowania, monitorowania i personalizacji terapii, wdrażaniu zasad CRM, które mogą zmniejszyć katastrofalne następstwa błędu ludzkiego oraz wybranych aspektach zastosowania sztucznej inteligencji w diagnostyce obrazowej.

Wyrażamy nadzieję, że prezentowana monografia stanie się załącznikiem regularnych publikacji pracowników Wydziału Medycznego PBS, także we współpracy z przedstawicielami różnych dziedzin nauki naszej Uczelni, z udziałem autorytetów i studentów. Tego właśnie sobie wszyscy gorąco życzymy...

Z życzeniami pasjonującej lektury,

Redaktorzy
prof. dr hab. Katarzyna Pawlak-Osińska
prof. dr hab. Michał Szpinda

Rozdział I

**ZABURZENIA BUDOWY
I FUNKCJI UKŁADU NERWOWEGO
OŚRODKOWEGO**



Jakie zmiany zaszły w opiece nad pacjentem z zaburzeniami psychicznymi od czasów prehistorii do dnia dzisiejszego?

Sonia Łazarz^{1,2}, Bartosz Nadolski^{1,2}, Sławomir Biedrzycki^{1,2},
Aleksander Araszkiwicz²

Wstęp

W roku 2025 170-lecie działalności obchodzi Wojewódzki Szpital Zdrowia Psychicznego im. dr. J. Bednarza w Świeciu. To najdłużej funkcjonujący szpital psychiatryczny w Polsce, który nieprzerwanie opieką obejmuje 480 chorych w formie stacjonarnej oraz populację ludności 3 powiatów – świeckiego, chełmińskiego oraz tucholskiego w ramach Centrum Zdrowia Psychicznego. Jednostka obejmuje opieką lekarską, psychologiczną i terapeutyczną osoby zmagające się z zaburzeniami sfery psychicznej. Od lat obserwuje się postępujący rozwój placówki w sferze nowoczesnego leczenia farmakologicznego, pozafarmakologicznego oraz terapeutycznego (rys. 1).



Rys. 1. Widok szpitala z lotu ptaka (archiwum Wojewódzkiego Szpitala Zdrowia Psychicznego w Świeciu)

¹ Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychiczenie Chorych im. dr. J. Bednarza w Świeciu

² Wydział Medyczny, Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Początki psychiatrii

Twórcą terminu naukowego „psychiatria” był w 1808 roku Johann Christian Reil. Samo słowo pochodzi od greckich słów: *psyche* – które oznacza umysł, technienie życia, duszę, oraz *iatros* – lekarz, uzdrowiciel. Pomimo że opieka nad pacjentem chorym psychicznie sięga czasów prehistorii, to za nardziny nowoczesnej psychiatrii przyjmuje się rok 1962, w którym został zsyntetyzowany pierwszy neuroleptyk – chloropomazyna.

Historia psychiatrii sięga czasów człowieka pierwotnego. Z dostępnych źródeł wysnuto wnioski, że w tamtym okresie dominował pogląd supranaturalistyczny, który zakładał lęk przed siłami natury oraz wynikał z tłumaczeń, że istoty nadprzyrodzone, złe duchy, czarownice mają wpływ na negatywne funkcjonowanie chorych [1]. W czasach starożytnych to w kapłanach, magach, czarownikach upatrywano osoby które byłyby w stanie udzielić pomocy. Do najczęstszych praktyk stosowanych wśród kapłanów i magów należały pewne elementy wsparcia psychologicznego, wspólne modły, ziołolecznictwo. Pierwsze przypadki osób ujawniających zaburzenia psychiczne odnotowywano już w Starym Testamencie, jak i w czasach starożytnego Egiptu i kapłana Imhotepa [2].

Na przestrzeni wieków różne szkoły oraz liczni badacze podchodzili do kwestii zrozumienia przyczyny ujawniania się chorób i zaburzeń psychicznych, dyskutując ze sobą na temat właściwego postrzegania tego zagadnienia oraz omawiając sposoby terapii i leczenia. Budowane teorie i przekonania opierały się głównie na systemach religijnych i filozoficznych, które miały wskazywać i ułatwiać zrozumienie tego trudnego do wytłumaczenia zjawiska. Początkowo dominował sakralny charakter wyjaśnień, z biegiem czasu dochodziły do głosu inne: świecki lub mieszane, co przekładało się na różne formy postrzegania tematyki zaburzeń psychicznych. Lekarzem klinicystą, który jako pierwszy pochylił się nad osobami chorymi psychicznie i opisał ich przypadki, był Hipokrates na przełomie V i IV w. p.n.e w Grecji. To jemu współczesna medycyna zawdzięcza pierwsze opisy przypadków pacjentek z psychozą poporodową, psychonerwicy lękowej (fobia) czy majaczenia (delirium) na podłożu chorób somatycznych. Do dziś stosuje się w powszechnym użyciu nazewnictwo Hipokratesa, takie jak mania, epilepsja, paranoja czy melancholia [3].

W jednym z najstarszych zachowanych do dnia dzisiejszego dzieł na temat medycyny „Corpus Hippocraticum” przedstawiono pogląd na problemy natury duszy, według którego nagromadzenie określonych rodzajów płynów (głównie śluzu i żółci) wpływało na ujawnienie się zaburzeń i chorób psychicznych. W prosty sposób przedstawiano zależność między stanem mózgu a jego wpływem na funkcjonowanie reszty organizmu, co przekładało się na występowanie takich objawów chorobowych, jak urojenia i omamy, nazywanych w ówczesnym czasie „szaleństwem”, lub w innych przypadkach prowadziło do wystąpienia obniżonego nastroju, zaburzeń pamięci, lęków i koszmarów.

Metodycy mieli natomiast inne, odmienne spojrzenie na osoby z zaburzeniami psychicznymi. Zrezygnowali z tradycji medycznej – poszukiwania przy-

czyny objawów – na rzecz skoncentrowania się na opracowaniu skutecznych metod leczenia. To oni pogrupowali choroby psychiczne na ostre i przewlekłe. Zaproponowali pierwsze formy terapeutyczne, takie jak kąpiele, muzyka, śpiew, różne formy aktywności i ruchu. W swoich zapiskach określili, w jakich warunkach powinni przebywać pacjenci w trakcie procesu leczniczego. Zaproponowali, aby pacjenci przebywali w pokojach, gdzie jest odpowiednia dostępność światła czy temperatura otoczenia, co miało przyspieszyć proces leczenia. Negowali leczenie pacjentów przez upust krwi czy stosowanie przymusu bezpośredniego [2, 3]. Równocześnie obok metodyków pojawiła się szkoła pneumatyków, którzy skupiali się na zjawisku pneuma, czyli „tchnień życiowych”. W ich rozumieniu „pneuma” była substancją niezbędną do życia, miała ona pełnić funkcję duszy i odpowiadać za sferę psychiczną.

Ocenia się, że w okresie między czasami starożytności a średniowiecza najbardziej humanitarna opieka nad chorymi psychicznie miała miejsce w krajach muzułmańskich. W VIII wieku w Bagdadzie Kalif Harun al-Raschid otworzył szpital, w którym oprócz tego, że leczono choroby natury somatycznej, pomocy udzielano pacjentom z zaburzeniami psychicznymi. W Kairze w XIII wieku powstał szpital Mansur, gdzie uznanymi formami leczenia była: opieka, muzykoterapia i terapia wodna. Krokiem wstecz w opiece nad chorymi psychicznie i w spojrzeniu na problematykę chorób psychicznych był okres średniowiecza w Europie, gdy dominowało religijne spojrzenie na osoby chore. Pomimo licznych tekstów medyków greckich, rzymskich i arabskich ponownie powrócono do poglądu supranaturalizmu. Osoby chore psychicznie zaczęto traktować coraz gorzej. Uznawano je za opętane przez demony, zajmujące się czarami lub, w ocenie kościoła, ukarane za popełnione grzechy. Obwiniano je za różnego rodzaju epidemie i klęski, co skutkowało stosowaniem wobec nich przemocy i okowów [2, 3].

W Europie pierwszym szpitalem zajmującym się osobami chorymi psychicznie był powstały w 1247 roku Szpital Bethlem w Londynie, który początkowo funkcjonował jako klasztor. W licznych danych źródłowych opisano niehumanitarne i tragiczne warunki, które w nim panowały. Pacjenci byli przywiązywani, zamykani w małych ciemnych celach, a w stosunku do nich nierzadko stosowana była przemoc fizyczna. W opiece nad pacjentami dominowały takie praktyki, jak egzorcyzmy, upuszczanie krwi, kąpiele w zimnej wodzie oraz kajdany. Pierwszymi „humanitarnymi” szpitalami skoncentrowanymi tylko na opiece nad chorymi były szpitale hiszpańskie powstałe w XV wieku w Walencji, Sewilli i Saragossie.

Opinia społeczna na temat osób z chorobami psychicznymi na przestrzeni wieków zmieniała się, od postrzegania ich jako „błaznów” i „świętych szaleńców”, których można było spotykać na dworach królewskich i jarmarkach, po „czarownice” i „czarowników”, torturowanych i palonych na stosach.

W miarę rozwoju medycyny jako nauki oraz powiększającej się wiedzy na temat funkcjonowania organizmu ludzkiego spojrzenie na choroby umysłu powoli zmieniało się. W XVI wieku anatomowie po raz pierwszy opisali nerwy

prowadzące mózgu, czym spowodowali rozwój takich dziedzin medycznych, jak psychiatria i neurologia.

Przełomową postacią w podejściu do osób chorych psychicznie był francuski lekarz Philippe Pinel, żyjący na przełomie XVIII i XIX wieku, który skupił się na rozbudowaniu humanitarnej terapii w stosunku do pacjentów. W pracach opisywał swoją terapię jako „leczenie moralne”. Jako pierwszy przestrzegał praw człowieka w stosunku do osób chorych psychicznie, kładł nacisk na społeczne i osobiste przyczyny występowania chorób, wprowadził terapię zajęciową oraz terapię przez wysiłek fizyczny w celu poprawy funkcjonowania pacjentów [2]. Negatywnie oceniał dotychczas stosowaną terapię opium jako terapię objawy chorób (rys. 2).

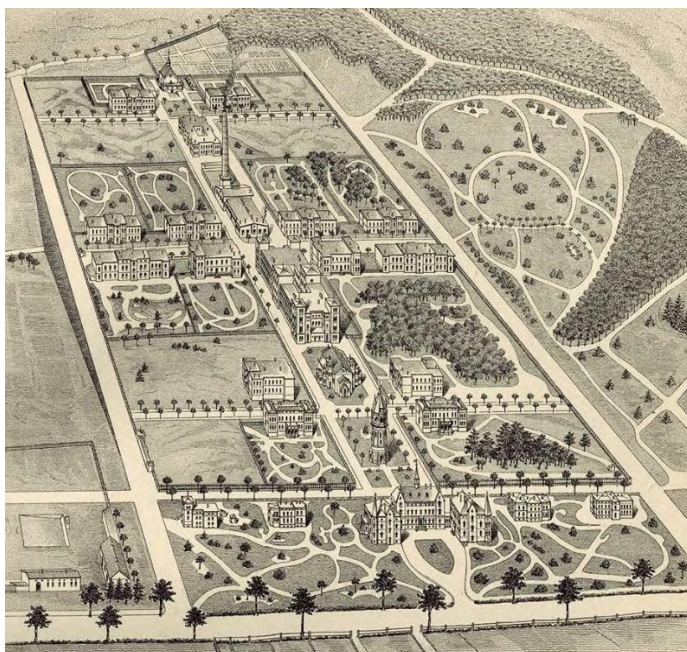


Rys. 2. Tony Robert Fleury, Pinel wyzwala szalone kobiety w Salpêtrière, 1876 (archiwum Wojewódzkiego Szpitala Zdrowia Psychicznego w Świeciu)

Opieka psychiatryczna w Polsce

Początkowo również w Polsce opieką nad osobami chorymi psychicznie zajmowały się głównie zakony. W okresie średniowiecza stosowano te same metody lecznicze, które panowały na terenie całej Europy. Na terenach Polski pierwsze „zakłady dla obłąkanych” powstawały pod koniec XVI wieku w Krakowie, Gdańsku czy Poznaniu [3, 11]. W Warszawie pierwszym szpitalem, w którym zajmowano się osobami chorymi psychicznie, był Szpital Świętego Ducha, jednak stosowane w nim leczenie nadal było prymitywne.

Pierwsze doniesienia o opiece nad chorymi psychicznie na terenie pojezierza pomorskiego datuje się na rok 1426, gdy przy konwencie krzyżackim powstał dom dla obłąkanych. W okresie zaboru pruskiego, w 1822 roku w budynkach poklasztornych powstał Krajowy Zakład Psychiatryczny, a dwadzieścia trzy lata później władze miasta Świecie wydały zgodę na budowę szpitala psychiatrycznego – 1 kwietnia 1855 roku nastąpiło oficjalne otwarcie obiektu pod nazwą *Westpreussische Provinzial-Irren-Heil und Pflege-Anstalt zu Schwetz* (niem. Zachodniopruska Regionalna Lecznica dla Obłąkanych i Placówka Opiekuńcza w Świeciu). W późniejszych latach powstały szpitale w Kulparkowie w 1872 r., w Tworkach w 1891 r. oraz Kocborowie w 1895 r. (rys. 3).



Rys. 3. Plan Szpitala w Kocborowie (archiwum Wojewódzkiego Szpitala Zdrowia Psychicznego w Świeciu)

Wojny światowe w XX wieku silnie determinowały stosunek do osób chorych psychicznie oraz opieki nad nimi i ich leczenia. Pomimo że starano się walczyć o prawa dla osób chorych, dostęp do otwartej opieki ambulatoryjnej i grup pomocy, wygrał nurt zakładający sterylizację osób chorych psychicznie. W ocenie jego zwolenników zabieg ten miał rozwiązać problem przeludnienia w zakładach i ograniczyć koszty leczenia. Podczas II wojny światowej w ramach akcji T4 hitlerowcy podjęli decyzję o zagładzie pacjentów szpitali psychiatrycznych, w tym pacjentów Szpitala Psychiatrycznego w Świeciu, Kocborowie oraz Poznaniu.

W okresie powojennym podjęto próbę odbudowania wcześniejszych form opieki nad pacjentami. Do stałego leczenia wprowadzano psychoterapie grupowe, zadbano o powstawanie społeczności terapeutycznych.

Oddziaływania terapeutyczne

Ze względu na brak rozwiniętego leczenia farmakologicznego początkowymi oddziaływaniami terapeutycznymi były terapie skupiające się na rozmowie z pacjentami w celu uświadomienia im objawów chorobowych, co mogłoby zaskutkować szybszym powrotem do zdrowia oraz środowiska rodzinnego [2, 15]. Oddziaływania psychoterapeutyczne miały poprawić współpracę chorego i jego rodziny z personelem medycznym, by stworzyć sieć wsparcia społecznego po powrocie z hospitalizacji. Terapia przyjmowała formy: terapii indywidualnej oraz grupowej, a także w formie przekazu, np. dyrektywnych wykładów, grup dyskusyjnych czy zadań domowych wykonywanych przez pacjentów [13]. Na przełom XIX i XX wieku datuje się pierwsze publikacje na temat pracy psychoterapeutycznej z pacjentami z zaburzeniami psychicznymi. Początkowo wiązały się one z pracami Zygmunta Freuda, mówiącego o podejściu psychodynamicznym, a w późniejszych okresach pojawiły się: podejście poznawczo-behawioralne, które stało w opozycji do wcześniejszej formy terapii, czy terapie humanistyczno-egzystencjonalna oraz systemowa [13, 15].

Terapia pracą miała również wielki wpływ na pacjentów, dlatego w największych ośrodkach leczniczych powstawały sklepy, masarnie, piekarnie, warsztaty – stolarski, krawiecki, ślusarski, sady, które miały za zadanie towerszyć pacjentom w rehabilitacji psychiatrycznej.



Pacjenci przy pracy w ogrodzie.

Rys. 4. Terapia pacjentów przez pracę (archiwum Wojewódzkiego Szpitala Zdrowia Psychicznego w Świeciu)

Poza stosowaną terapią przez pracę oddziaływano terapeutycznie również przez kontakt ze sztuką i muzyką. Leczenie przez sztukę (malarstwo, rysunek, rzeźbę czy poezję) – tzw. arteterapia – początek swojego istnienia miało w Wielkiej Brytanii oraz Stanach Zjednoczonych [5]. W założeniu tej formy leczenia pacjenci nie musieli mieć żadnych zdolności artystycznych. Wykonane przez nich dzieła miały pomóc im lepiej zrozumieć siebie oraz naturę swoich problemów i trudności. Inną formą terapii – znaną i stosowaną od czasów starożytnych – była muzykoterapia. Dzielila się na „muzykoterapię aktywną”, w której skład wchodzi oddziaływania angażujące „fizycznie” (jak śpiew, gra na instrumentach, ruch przy muzyce, improwizacja), oraz „muzykoterapię receptywną”, której podstawą jest słuchanie muzyki jako forma relaksacji i wizualizacji. Opisane wyżej formy terapii do dnia dzisiejszego stosowane są w ramach pobytu w szpitalu jako nieodłączna część oddziaływań terapeutycznych.

Oddziaływania farmakologiczne

Pierwszym lekiem stosowanym w leczeniu zaburzeń psychicznych była morfina. Morfina jest organicznym związkiem chemicznym wchodzącym w skład opium, została wyodrębniona w 1806 r. [4]. Stosowana była jako środek uspokajający oraz nasenny do czasu, gdy zauważono jej działanie niepożądane – zespół uzależnienia. Kolejnymi lekami były sole bromu (1857), wodzian chloralu (1869) oraz skopolamina (1880) [9].

Ze względu na brak skuteczności stosowania leków w monoterapii zaczęto podawać leki w formie mieszanek. Jedną ze znanych i skutecznych była mieszanka morfiny, skopolaminy (hioscyny) i atropiny. Skopolamina oraz atropina miały redukować objawy opioidowego zespołu abstynencyjnego [15]. Nowością, jednak nie przełomowym leczeniem, było wprowadzenie do terapii barbituranów. Barbital był stosowany aż do lat 50. XX wieku. Jednak rewolucją w leczeniu chorych psychicznie stało się wynalezienie pierwszego leku przeciwpsychotycznego – chloropromazyny – w 1950 roku przez Paula Charpentiera oraz wprowadzenie go do powszechnego użytku w 1952 roku pod nazwą Largactyl. Pomimo od lat rosnącej liczby pojawiających się na rynku leków dla pacjentów chorych psychicznie chloropromazyna (w Polsce sprzedawana pod nazwą Fenactil) nadal znajduje się w gronie leków dawkowanych pacjentom z pobudzeniem psychoruchowym o różnej etiologii. Na przestrzeni lat zsyntetyzowano kolejne substancje – haloperidol, lewomepromazynę, prometazynę, które ze względu na podobny profil działania nazwano neuroleptykami. Leki te działają hamująco na układ dopaminergiczny, który bierze główny udział w wystąpieniu objawów wytwórczych „psychoz” [7]. W latach 70. XX wieku do leczenia wprowadzono pierwszy atypowy neuroleptyk – klozapinę, stymulujący zarówno układ dopaminergiczny, jak i serotoninergetyczny. Klozapina do dziś stosowana jest w leczeniu psychoz lekoopornych [14]. Ze względu na znaczną liczbę działań niepożądanych pierwszych neuroleptyków zmniejszyła

się ich częstotliwość stosowania na rzecz neuroleptyków II generacji, które w mniejszym stopniu wpływają niepożądanie na układ dopaminergiczny, a stymulują również inne układy (histaminowy, adrenergiczny, muskarynowy, serotoninergiczny). Do leków z tej grupy, głównie używanych w aktualnym leczeniu zaburzeń psychiatrycznych, należą olanzapina, aripiprazol, kwetiapina, amisulpryd czy karyprazyna.

W leczeniu zaburzeń afektywnych od 1949 roku dominowały sole litu. Podawane były one zarówno w stanach depresyjnych, jak i maniakałnych, a aktualnie stosowane są jako leki normotymiczne, mające za zadanie zapobiegać nawrotom epizodów afektywnych. Za pierwszy lek przeciwdepresyjny uważano wprowadzoną do leczenia imipraminę – trójcykliczny lek przeciwdepresyjny. Ze względu na szeroki profil receptorowy, ale również liczne działania niepożądane syntetyzowano nowe, bezpieczniejsze leki wpływające tylko na wychwyt zwrotny serotoniny (fluoksetyna – 1986 r.) oraz serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna – 1993 r.) oraz dopaminy (bupropion – 1969 r., ale dopuszczony do użytku w 1985 r.) [9]. W poszukiwaniu nowych rozwiązań, ze względu na narastające problemy psychiczne współczesnego społeczeństwa oraz na narastającą lekooporność, badacze poszukują innych rozwiązań wśród znanych już leków. Dlatego w 2019 roku Unia Europejska dopuściła do leczenia zaburzeń depresyjnych esketaminę, która wcześniej stosowana była w anestezjologii do znieczulania pacjentów.

Inne

Do innych metod leczniczych stosowanych na przestrzeni lat, przed zsyntetyzowaniem neuroleptyków, należały gorączki malaryczne (szczepienia malaryczne), sen przedłużony wywoływany barbituranami (somniafenem). Gdy nie było możliwości zażywania leków uspokajających, stosowano kąpiele przedłużone, które trwały około 2-2,5 godzin.

W leczeniu zaburzeń lękowych stosowano różne formy fizykoterapii, głównie elektryzację oraz naświetlanie kwarcówką lub lampą Sollux. W leczeniu hysterii stosowano natomiast iniekcję z hormonów płciowych [6]. W latach 20. XX wieku za najnowocześniejszą terapię uznawano śpiączki insulinowe oraz wstrząsy kardiazolowe. Śpiączki insulinowe były zalecane w leczeniu schizofrenii. Polegały na wywoływaniu powtarzalnych stanów ciężkiej glikemii oraz śpiączki po wstrzyknięciu insuliny. Ze względu na brak wytycznych odnośnie włączenia pacjentów, schematów postępowania – dawki podawanej insuliny oscylowały między 50 a 80 jednostek, a przerywane były wlewkami dożyłkowymi z glukozy [8].

Wstrząsy kardiazolowe, z perspektywy czasu, oceniono jako prekursora do wprowadzenia terapii elektrowstrząsami. Po podaniu kardiazolu pacjent tracił przytomność i doznawał napadu drgawek toniczno-klonicznych. Ze względu na nieprzyjemną aurę napadową oraz brak niepamięci z tego okresu terapię tę

zarzucono na rzecz terapii elektrowstrząsowej, którą oceniano na bardziej komfortową dla pacjenta. W wyjątkowych przypadkach (lekooporne depresje oraz schizofrenie) elektrowstrząsy stosowane są w wybranych szpitalach psychiatrycznych [16].

Ze względu na nadal niewystarczające dostępne formy leczenia, ciągle poszukiwane są inne możliwości. Aktualnie jednym ze sposobów zalecanych w leczeniu opornej depresji są metody elektryczne lub magnetyczne stymulujące aktywność mózgu. Zalicza się do nich takie terapie, jak: terapia elektrokonwulsyjna, przeczaszkowa stymulacja magnetyczna, głęboka stymulacja mózgu czy przeczaszkowa stymulacja prądem stałym. Od lat 70. XX wieku w okresie rozwoju technologii EEG oraz EMG zaczęto wykorzystywać treningi tzw. samoregulacji. Metoda ta stosowana jest zarówno w psychiatrii, jak i neurologii, szczególnie wskazana do osób z ADHD, depresją, zaburzeniami lękowymi. Aktualne badania wykazują, że jest to jedna z bezpiecznych oraz nieinwazyjnych metod terapeutycznych, którą również mogą stosować pacjenci samodzielnie w domu.



Rys. 5. Oddziały psychiatrii sądowej o podstawowym stopniu zabezpieczenia 9a i 9b (archiwum Wojewódzkiego Szpitala Zdrowia Psychicznego w Świeciu)

Podsumowanie

Od czasów starożytności osoby z zaburzeniami psychicznymi wzbudzały szczególne zainteresowanie wśród społeczeństwa. Swoim zachowaniem budziły strach, złość, a także śmiech i litość w najbliższym otoczeniu. Formy opieki nad

nimi w toku historii ewoluowały: od czasów izolacji, tortur, egzekucji po czasy medycyny współczesnej. Z aktualnych danych Światowej Organizacji Zdrowia jedna na osiem osób zmaga się z jedną z form zaburzeń sfery psychicznej. Obecnie coraz większy nacisk kładzie się na diagnostykę i leczenie oraz profilaktykę zaburzeń psychicznych, a przede wszystkim na obniżenie stygmatyzacji osób zmagających się z problemami natury psychicznej.

Piśmiennictwo

1. Bilikiewicz A. (2004) *Psychiatria*. Wyd. 3, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
2. Bilikiewicz T. (1957) *Psychiatria kliniczna*. Warszawa: PZWL.
3. Bilikiewicz T., Gallus J. (1962) *Psychiatria polska na tle dziejowym*. Warszawa: PZWL.
4. Capasso A., de Feo V. (2003) Alkaloids from *Brugmansia arborea*, *lagerhein* reduce morphine withdrawal *in vitro*. *Phytother Res.* 17(7): 826–829, doi: 10.1002/ptr.1218.
5. Edwards D.B. (2014) *Art therapy*. London: Sage Publications.
6. Jus A., Jus K. (1969) *Metody biologiczne leczenia w psychiatrii*. Warszawa: PZWL.
7. Korbut R. (2012) *Farmakologia*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
8. Korzeniowski L., Pużyński S. (1978) *Encyklopedyczny słownik psychiatrii. Kuracja insulinowa*. Warszawa: PZWL.
9. Kostowski W., Pużyński S. (1996) *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa: PZWL.
10. Mutschler E, Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P. (2016) *Mutschler farmakologia i toksykologia*. Wyd. 4, Wrocław: Medpharm Polska.
11. Nasierowski T. (2021) 100-lecie Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Drogi i bezdroża polskiej psychiatrii. *Psychiatra*.
12. Rybakowski J. (2020) Leczenie litem – stan wiedzy na rok 2020. *Psychiatr Pol* 54 (6): 1047–1066, doi.org/10.12740/PP/128340.
13. Rybakowski J., Pużyński S., Wciórka J. (2010) *Psychiatria. Podstawy psychiatrii*. T. 1. Wrocław: Elsevier, Urban & Parner.
14. Rzewuska M. (2006) *Leczenie zaburzeń psychicznych*. Wyd. 3, Warszawa: PZWL.
15. Spielman R.M., Jenkins W.J., Lovett M.D., Czarnota-Bojarska J. (2022) *Psychologia*. Warszawa: Openstax Poland.
16. Zyss T., Hese R., Zięba A. (2008) *Terapia wstrząsowa w psychiatrii – rys historyczny*. *Psychiatr Pol* 42 (6): 797–818.

What changes have occurred in the care of patients with mental disorders from prehistoric times to the present day?

Streszczenie. Od czasów prehistorycznych osoby z zaburzeniami psychicznymi budziły zainteresowanie wśród społeczeństwa. Swoim zachowaniem wzbudzały w swoim najbliższym otoczeniu oraz osobach postronnych strach, złość, a także litość. Formy opieki nad osobami chorymi psychicznie i z zaburzeniami na przestrzeni lat ulegały zmianom: od czasów izolacji, tortur, egzekucji po czasy medycyny współczesnej.

Słowa kluczowe: zaburzenia psychiczne, ewolucja leczenia psychiatrycznego, opieka nad osobami chorymi psychicznie

Abstract. Since prehistoric times, people with mental disorders have attracted society's interest. Their behavior evoked fear, anger, and even pity among those around them and bystanders. The care of mentally ill individuals and those with disorders has undergone a long and arduous journey – ranging from isolation, torture, and executions to the era of modern medicine.

Key words: mental disorders, psychiatric treatment evolution historical, perspectives on mental illness, care of the mentally ill

Schizofrenia – nowoczesne możliwości leczenia farmakologicznego

Sonia Łazarz^{1,2}, Bartosz Nadolski^{1,2}, Sławomir Biedrzycki^{1,2},
Aleksander Araszkiwicz², Klaudia Łazarz¹

Wstęp

Na przestrzeni wieków schizofrenia jako choroba psychiczna budziła zarówno zainteresowanie, jak i lęk wśród różnych grup społecznych. Pacjenci ze względu na swoje zachowanie, oceniane przez społeczeństwo jako dziwaczne, niedostosowane oraz agresywne, często wymagali interwencji środowiska medycznego.

Termin schizofrenia pochodzi od dwóch starogreckich słów: *chizein* – rozszepić oraz *phren* – umysł. Po raz pierwszy sformułowanie to zostało użyte w 1908 roku przez psychiatrę Eugena Bleulera. Schizofrenia jest przewlekłą chorobą, która charakteryzuje się zmianami czynnościowymi i strukturalnymi mózgu [5].

Ocenia się, że schizofrenia jest chorobą ludzi młodych, najczęstszy wiek zachorowania obserwuje się między 20 a 30 rż, częściej dotyczy jednak mężczyzn niż kobiet. Częstotliwość jej występowania różni się, jednak najczęściej podawane jest, że około 1% społeczeństwa cierpi na tę chorobę. Często pierwsze objawy chorobowe u pacjentów ujawniają się w ważnych dla nich momentach życia – w trakcie nauki, ciąży [5].

Ze względu na zróżnicowanie w ujawnianych objawach można je podzielić na:

- 1) **pozytywne** – inaczej zwane psychotycznymi, w ich skład zalicza się **omamy** – **halucynacje** (należące do zaburzeń spostrzegania), podczas których osoby widzą/słyszą/czują rzeczy nieistniejące, oraz **urojenia** (zaburzenia treści myślenia), na skutek których dochodzi do wypowiedzania błędnych, chorobowych sądów i treści, które nie ulegają korygowaniu pomimo licznych dowodów na ich fałszywość; poczucie echa myśli, nasyłania lub odciągania myśli,
- 2) **negatywne** – deficytowe, w skład których wchodzi objawy: zubożenie mowy, zubożenie dążeń, dwoistość sądów i działań, autyzm,
- 3) **afektywne** – objawy związane z nastrojem, zarówno objawy lęku, jak i depresji,
- 4) **poznawcze** – pogorszenie pamięci, możliwości kojarzenia, przewidywania,
- 5) **dezorganizacja** – pobudzenie, euforia [1].

¹ Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychiczenie Chorych im. dr. J. Bednarza w Świeciu

² Wydział Medyczny, Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Etiologia

Pomimo wielu badań nad powodami wystąpienia objawów schizofrenii już od XX nie stwierdzono jednego czynnika odpowiedzialnego za ich wystąpienie. Od początku badań nad chorobą zarówno Emil Krapelin, jak i Eugen Bleuler doszli do wspólnych wniosków, że jedną z przyczyn wystąpienia choroby są czynniki genetyczne. Do dnia dzisiejszego nie udało się wyjaśnić mechanizmów genetycznych jej występowania, ale obserwacja pozwala na stwierdzenie faktu, iż może ona występować rodzinnie, a ryzyko jej wystąpienia rośnie wraz ze stopniem pokrewieństwa [4].

Pośmiertne badania mózgu oraz nowoczesne badania obrazowe wskazały na to, że u osób chorujących na schizofrenię dochodzi do utrwalonych zmian w mózgu – największych w korze czołowej, co pozwoliło wysnuć różne teorie na temat przyczyn ubytków komórek nerwowych.

Najpopularniejszą teorią biochemiczną jest teoria dopaminowa, która mówi o nadreaktywności neuroprzebieżności dopaminoergicznej, głównie w układzie limbicznym – związanej z wystąpieniem objawów psychotycznych. Prawdziwości tej hipotezy dowodzi skuteczne stosowanie leków przeciwpsychotycznych mających za zadanie obniżenie stężenia dopaminy. Do pogarszających czynników należy nadmierne pobudzenie osi „stresowej”, w skład której wchodzi układ limbiczny, podwzgórze, przysadka oraz kora nadnerczy, zwiększające wydzielanie dopaminy przez wzrost produkcji glikokortykosteroidów, tzw. „hormonów stresu”. Kolejne badania Timothy’ego Crowa oraz Nancy Andreasen wykazały, iż zarówno objawy negatywne, jak i pozytywne są zależne od tego przewodnictwa, a oddziaływania farmakologiczne bezpośrednie i pośrednie redukowały objawy chorobowe [4].

Nierozłączną od teorii dopaminoergicznej jest teoria serotoninoergiczna – głównie związana z jednym receptorem 5-HT₂, będącym głównym receptorem, na który oddziałują leki przeciwpsychotyczne II generacji. Wprowadzenie takiego leczenia miało korzystny wpływ u pacjentów na wymiary: negatywny, afektywny i poznawczy [5].

Inne teorie dotyczą również szlaku glutaminergicznego, w którym dochodzi do zmniejszenia poziomu N-acetyloasparginianu w korze czołowej, korze skroniowej oraz hipokampie, oraz koncepcji związanej z utratą lipidów i wody z błon komórkowych – teoria błonowa [1].

W późniejszym okresie powstała teoria neurorozwojowa Nancy Andreasen i wsp., w której podjęto zagadnienie, że wtórne deficyty poznawcze ujawniające się jako obraz schizofrenii spowodowane są uszkodzeniem OUN już w życiu płodowym, oraz teoria neuroinfekcji, związana z prenatalną ekspozycją na wirusa grypy [1, 4].

W ostatnich latach na podstawie obserwacji pacjentów oraz kolejnych badań zaobserwowano pośredni, a jednak znaczący wpływ na receptory cholinergiczne przez inhibitory procesów nikotynowych [10], co otworzyło kolejne możliwości w poszukiwaniu innych metod leczenia [2, 3, 9].

Aktualne możliwości leczenia farmakologicznego

Neuroleptyki I generacji

Przełom w leczeniu schizofrenii nastąpił w 1952 roku, gdy został wprowadzony pierwszy lek o działaniu przeciwpsychotycznym – chlorpromazyna, a 3 lata później Dalay i Deniket użyli nazwy „neuroleptyki” dla leków, które wykazywały cechy wspólne: działanie zubożniające bez efektu narkotycznego, wpływ pobudzający w stanach zahamowania psychomotorycznego lub uspokajający w stanach jego podniecenia, powodowanie redukcji objawów pozytywnych, pozytywny wpływ na objawy spowodowane przyjmowaniem substancji psychozotwórczych oraz negatywny wpływ na układ pozapiramidowy poprzez wywoływanie licznych objawów niepożądanych – wegetatywnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

Leki przeciwpsychotyczne I generacji mają silne powinowactwo do receptorów D2, głównie w obrębie szlaku mezolimbicznego, który głównie odpowiada za wystąpienie pozytywnych objawów choroby (omamy, urojenia), natomiast blokują ten receptor także w innych szlakach (mezo-kortykalnym, nigrostriatalnym czy guzkowo-lejkowym). Ze względu na prosty mechanizm działania tej grupy leków, tzn. brak selektywnego działania, wystąpienie objawów niepożądanych wzrastało [13].

Najczęstszymi objawami niepożądanymi stosowania tej grupy leków były objawy związane z układem pozapiramidowym. U pacjentów obserwowano tzw. wczesne dyskinezy (czyli nieskoordynowane i niezależne od woli ruchy kończyn lub całego ciała, wyginanie i prężenie, mimowolne ruchy warg), polekowy zespół Parkinsonowski, akatyzyje (pobudzenie ruchowe – często opisywane jako przymus bycia w ciągłym ruchu) czy późne dyskinezy. U 1% pacjentów leczenie neuroleptykami może wygenerować złośliwy zespół neuroleptyczny, który może doprowadzić do zgonu. Powikłaniem działania leków w układzie guzkowo-lejkowym były znaczące zaburzenia hormonalne. U pacjentów objawy niepożądane związane były głównie ze wzrostem prolaktyny, który skutkował brakiem miesiączki, ginekomastią, spadkiem libido czy impotencją.

Leki z tej grupy nadal stosowane w psychiatrii to chlorpromazyna, haloperidol, promazyna, sulpiryd, lewomepromazyna, chloroprotyksen, flupentyksol, pernazyne, promazyna oraz zuklopentyksol.

Neuroleptyki II generacji

W poszukiwaniu bezpieczeństwa dla pacjentów poszerzono badania odnośnie leków oraz możliwych mechanizmów ich działania. II generację leków przeciwpsychotycznych charakteryzuje szerszy profil działania zarówno na układ dopaminowy, jak i serotoninowy. Leki z tej grupy charakteryzują się szerokim działaniem jako antagoniści receptora serotoninowego 5-HT_{2A} i dopaminowego,

antagoniści receptora dopaminowego D2 o szybkiej dysocjacji, częściowi agoniści receptora dopaminowego D2 oraz częściowi agoniści receptora serotoniny [13].

Przewagą neuroleptyków II generacji nad neuroleptykami I generacji jest ich wysoka selektywność oddziaływania na receptory zarówno serotoninowe, jak i dopaminowe, dzięki czemu zmniejszają ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych. Jednym z pierwszych syntetyzowanych leków z tej grupy była olanzapina wyprodukowana w 1982 roku, później risperidon w 1994 roku. Pomimo zauważalnej poprawy w zakresie objawów pozapiramidowych szeroki profil receptorowy ujawnił działania niepożądane w innych układach neuroprzekądnictwa.

Większość leków z nowej grupy, poza wcześniej wspomnianymi, wykazywało powinowactwo również do receptorów muskarynowych (zlokalizowanych na błonach komórkowych pobudzanych przez acetylocholinę), histaminowych oraz alfa-1-adrenergicznych [2, 3, 7].

Pomimo lepszego – w porównaniu z neuroleptykami I generacji – profilu bezpieczeństwa na układ pozapiramidowy leki te nie są pozbawione działań niepożądanych. Swoim szerokim działaniem na układ muskarynowy powodują takie objawy, jak: suchość w jamie ustnej, zamazanie widzenia, retencja moczu. Antagonistyczne działanie leków na receptory histaminowe może powodować u pacjentów senność, otępienie, zaburzenia koordynacji ruchowej, trudności w oddawaniu moczu, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz wzrost masy ciała. Antagonistyczne działanie na receptory alfa-1-adrenergiczne może natomiast spowodować zaburzenia rytmu serca, wydłużenie odcinka qTc.

Do nadal chętnie stosowanych leków z tej grupy należą olanzapina, risperidon, kwetiapina, amisulpryd, sertindol.

Neuroleptyki III generacji

W 1995 roku syntetyzowano pierwszy lek z tej grupy – aripiprazol. Leki III generacji charakteryzują się jeszcze większym działaniem na receptory dopaminowe i serotoninowe. Charakteryzują się działaniem częściowo agonistycznym na receptory D2 oraz 5-HT1A oraz antagonistycznym na receptor D3 oraz 5-HT2A.

W Polsce zarejestrowane są 4 leki z tej grupy – wspomniany wcześniej aripiprazol, lurazydon, kariprazina oraz brekspirazol, który do powszechnego leczenia w Polsce został dopuszczony dopiero w 2023 roku. Wcześniej, ze względu na brak refundacji – nie było możliwości leczenia pacjentów powyższym lekiem w warunkach ambulatoryjnych.

Neuroleptyki atypowe

Klozapina jest pierwszym i jedynym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Była syntetyzowana już w 1961 roku. Uważano ją za lek przełomowy ze

względu na brak działania niepożądanego na układ pozapiramidowy oraz na wzrost prolaktyny. Zaobserwowano również mniejsze ryzyko wystąpienia późnych dyskinez. Klozapina była pierwszym lekiem, który w porównaniu z innymi działał jako antagonist receptorów dopaminergicznych oraz serotoninergericznych. Pomimo dobrej odpowiedzi na leczenie klozapiną odstąpiono od jej regularnego stosowania ze względu na liczne działania niepożądane, takie jak agranulocytoza i leukopenia, obniżenie progu drgawkowego, co powodowało u pacjentów napady padaczkowe, suchość w jamie ustnej, zaparcia, ślinotok czy przyrost masy ciała. Od 1975 roku została wycofana całkowicie z obrotu, jednak ze względu na skuteczność nieporównywalną z innymi lekami przeciwpsychotycznymi FDA w 1989 roku pozwoliła na ponowne wprowadzenie leku tylko dla pacjentów z psychozami lekoopornymi [13].

Nadchodząca przyszłość

Wydaje się, że gama leków o działaniu przeciwpsychotycznym oraz aktywizującym, wykorzystywanych w leczeniu schizofrenii, jest szeroka, jednak ze względu na nadal niewystarczającą często odpowiedź na leczenie jednym lekiem przeciwpsychotycznym oraz wzrost liczby działań nieporządnych przy stosowaniu monoterapii wciąż poszukuje się leków, które mogłyby łączyć wysoką skuteczność działania z mniejszym ryzykiem występowania działań niepożądanych. W 2024 roku FDA po raz pierwszy od 30 lat zarejestrowała nowy lek w leczeniu schizofrenii. Głównym mechanizmem działania jest układ cholinergiczny, a nie jak u wszystkich wcześniejszych dopaminoergiczny czy serotoninoergiczny [8]. Ksantomelina, bo tak nazywa się substancja czynna, działa bezpośrednio na receptory muskarynowe. Została już zsyntetyzowana w latach 90. XX wieku, ale ze względu na liczne działania niepożądane nie dopuszczono jej do obrotu. W ostatnich latach doszło do przełomu w badaniach, które wykazały pozytywny wpływ chlorku trospium na działania niepożądane ksantomeliny. Hamuje on aktywność muskarynową poza mózgiem, zachowując działanie ksantomeliny na receptory muskarynowe w mózgowiu [1, 14].

Do innych cząsteczek nadal będących w sferze badań nad skutecznością w leczeniu schizofrenii należy inhibitor fosfodiesterazy 10A (PDE10A), który pozytywnie przeszedł II fazę badań klinicznych, oraz inhibitor GlyT1 – icleperitin, który aktualnie jest w III fazie badań klinicznych. Całkowicie odmienne od poprzednich mechanizmów działania dają nadzieję dla pacjentów i psychiatrów na lepsze kontrolowanie objawów choroby i gwarancję większego bezpieczeństwa ich stosowania [6, 12].

Piśmiennictwo

1. Andreasen N., Olsen S. (1982) Negative vs positive schizophrenia: definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 39(7): 789–794, doi: 10.1001/archpsyc.1982.04290070025006
2. Aringhieri S., Carli M., Kolachalam S., Verdesca V., Cini E., Rossi M., et al. (2018) Molecular targets of atypical antipsychotics: from mechanism of action to clinical differences. *Pharmacol Ther* 192: 20–24, doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.06
3. Benes F.M. (2015) The GABA system in schizophrenia: cells, molecules and microcircuitry. *Schizophr Res* 167(1–3): 1–3, doi: 10.1016/j.schres.2015.07.017
4. Bilikiewicz A. (1957) *Psychiatria*. Wyd. 3, Warszawa: Wydawnictwo lekarskie PZWL.
5. Bilikiewicz T. (1957) *Psychiatria kliniczna*. Warszawa: PZWL.
6. Celonpharma site, <https://celonpharma.com/en/current-report-17-2024-positive-phase-ii-top-line-results-for-cpl-36-a-pde10a-inhibitor-in-the-treatment-of-acute-schizophrenia/>
7. Desager J.P., Horsmans Y. (1995) Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of H1-antihistamines. *Clin Pharmacokinet* 28(5): 419–432, doi: 10.2165/00003088-199528050-00006
8. FDA (2024) FDA Approves Drug with New Mechanism of Action for Treatment of Schizophrenia, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-drug-new-mechanism-action-treatment-schizophrenia>
9. Forchuk C., Norman R., Malla A., Martin M.L., et al. (2002) Schizophrenia and the motivation for smoking. *Perspect Psychiatr Care* 38(2): 41–49, doi: 10.1111/j.1744-6163.2002.tb00656.x
10. Olincy A., Stevens K.E. (2007) Treating schizophrenia symptoms with an $\alpha 7$ nicotinic agonist, from mice to men. *Biochem Pharmacol* 74(8): 1192–1201, doi: 10.1016/j.bcp.2007.07.015
11. Raedler T.J., Bymaster F.P., Tandon R., Copolov D., Dean B. (2007) Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 12(3): 232–246, doi: 10.1038/sj.mp.4001924
12. Rosenbrock H., Desch M., Kleiner O., Dorner-Ciossek C., Schmid B., Keller S., et al. (2018) Evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of BI 425809, a novel GlyT1 inhibitor: translational studies. *Clin Transl Sci* 11(6): 616–623, doi: 10.1111/cts.12578
13. Stahl S.M. (2007) *Podstawy psychofarmakologii. Leki przeciwpsychotyczne i normotymiczne*. Gdańsk: Via Medica.
14. Tandon R. (1999) Cholinergic aspects of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* (37): 7–11.
15. Yang A.C., Tsai S.J. (2017) New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *Int J Mol Sci* 18(8): 1689, doi: 10.3390/ijms18081689

Schizophrenia – modern pharmacological treatment options

Streszczenie. Schizofrenia jest chorobą, której doświadczają ludzie od zarania dziejów. Od początków medycyny podejmowano próby zarówno wytłumaczenia jej etiologii, jak i leczenia. Obecnie szacuje się, iż na schizofrenię na świecie choruje w przybliżeniu 1% ludzkości. Zachorowanie na schizofrenię przypada w okresie między dwudziestym a trzydziestym rokiem życia, co powoduje wycofanie z życia zawodowego pacjentów w okresie potencjalnie największej produktywności. Przełomowe odkrycie leku przeciwpsychotycznego chlorpromazyny w latach 50. XX wieku przyniosło postęp w psychiatrii i pozwoliło podjąć skuteczne leczenie pacjentów chorych na schizofrenię oraz zaowocowało rozwojem badań nad neuroleptykami, przyczyniając się do powstania III generacji leków przeciwpsychotycznych oraz do rozwoju nowoczesnych substancji predysponujących do potencjalnych leków przeciwpsychotycznych przyszłości.

Słowa kluczowe: leczenie farmakologiczne, nowoczesne terapie, schizofrenia lekooporna, działania niepożądane

Abstract. Schizophrenia is a disease that has accompanied mankind since the dawn of time and since the beginning of medicine there have been attempts to explain the etiology as well as the treatment. At present it is estimated that schizophrenia affects approximately 1% of humanity worldwide. The incidence of schizophrenia occurs between the ages of twenty and thirty, causing patients to be withdrawn from work during their potentially most productive years. The breakthrough discovery of the antipsychotic drug chlorpromazine in the 1950s ushered psychiatry into the new and made it possible to undertake effective treatment of schizophrenic patients, and resulted in the development of neuroleptic research now creating the third generation of antipsychotics and the development of modern substances predisposing to potential antipsychotics of the future.

Key words: pharmacological treatment, modern therapies, treatment-resistant schizophrenia, side effects management

Depresja lekooporna – leczenie obecne i zapatrywania na przyszłość

Bartosz Nadolski^{1,2}, Sonia Łazarz^{1,2}, Sławomir Biedrzycki^{1,2},
Aleksander Araszkiwicz², Klaudia Łazarz¹

Historia diagnostyki i leczenia depresji

Jak powiedział Erich Fromm, po „erze lęku”, jaka miała miejsce za czasów zimnej wojny, obecne lata będą „erą melancholii”. Badania prowadzone na całym świecie wskazują, że w ciągu całego życia na depresję choruje ok. 17% populacji światowej. Wśród osób zgłaszających się do lekarza pierwszego kontaktu 12–25% cierpi z powodu depresji. Niezależnie od czasu i kręgu kulturowego ludzie chorowali na zaburzenia depresyjne. Opisy stanu melancholii można znaleźć w starożytnych pismach m.in. Aretajosa, Galena i Hipokratesa. Zapiski na temat depresji tworzone były już w 2600 r. p.n.e. przez Sumerów oraz starożytnych lekarzy egipskich. Opisy osób cierpiących na depresję można również odnaleźć w Starym Testamencie. Opisywane objawy nie odbiegają od objawów obserwowanych u chorych na depresję w obecnych czasach. Hipokrates wiązał depresję z nadmiarem „czarnej żółci”, natomiast Galen – z zaburzeniami funkcjonowania mózgu. Wprowadzony termin „melancholia” odpowiada w znacznym stopniu pojęciu współczesnej depresji [10, 15, 20, 29, 23]. W średniowieczu przyczyn depresji upatrywano w zjawiskach nadprzyrodzonych – uważano, że choroba jest wynikiem opętania. Egzorcyzmy w tamtym czasie stosowano jako powszechną formę leczenia. Wierzano, że choroba jest karą za grzechy. Paracelsus, lekarz średniowiecza, opisywał objawy wynikające z obniżenia *spiritus vitae*, określając takich chorych „niewolnikami smutku”. Medycyna krajów muzułmańskich przejęła i rozwijała dorobek intelektualny lekarzy starożytnych. Abu Ali Husain ibn Abdallah Ebn-e Sina, zwany Awicenną, w „Kanonie Medycyny” rozpatrywał zaburzenia psychiczne, w tym melancholię, jako rezultat różnych zakłóceń w ciele chorego, zwłaszcza w mózgu. Angielski lekarz Robert Burton w XVII wieku wydał pierwszą monografię zawierającą obszerny opis depresji pt. „Anatomia melancholii”. Istotny zwrot w postawach społecznych wobec chorych na depresję nastąpił za sprawą francuskiego lekarza okresu oświecenia Philippe’a Pinela. Zainicjował on reformę sposobów leczenia chorób psychicznych i traktowania chorych. Lekarz psychiatra Eugen Bleuler wprowadził termin choroby afektywnej. Obecnie stosowany termin „depresja” został spopularyzowany przez Adolfa Meyera na początku XX wieku [15, 20].

Początek leczenia biologicznego datuje się na lata 30. XX wieku. Ladislas J. Meduna wprowadził terapię wstrząsami kardiazolowymi. Podanie kardiazolu wywoływało utratę przytomności i drgawki, co prowadziło do bardzo nieprzy-

¹ Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych im. dr. J. Bednarza w Świeciu

² Wydział Medyczny, Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

jemnych doznań. Inną formą terapii było zastosowanie zabiegów elektrowstrząsowych, które do praktyki w 1938 r. wprowadzili Ugo Cerletti i Lucio Bini. Były one w tamtym czasie jedyną skuteczną metodą leczenia depresji. W latach 50. XX wieku zaczęto stosować pierwsze leki przeciwdepresyjne. W 1952 r. Jean Delay wraz ze swoim zespołem zaobserwowali poprawę samopoczucia chorych na gruźlicę, u których zastosowano leczenie iproniazylem, będącym pochodną izoniazylu. Polepszenie samopoczucia u wielu chorych nie korelowało z kliniczną poprawą somatyczną z powodu gruźlicy. Podając chorym na depresję iproniazyl, zaobserwowali poprawę napędu i nastroju. W wyniku licznych badań stwierdzono, że lek ten hamuje enzym odpowiedzialny za rozkład neuroprzekazników. Współcześnie iproniazyl zaliczany jest do grupy inhibitorów monoaminoooksydazy – IMAO [16, 19]. W 1957 r. Roland Kuhn dokonał przełomowego odkrycia imipraminy, pierwszego z trójklicznych leków przeciwdepresyjnych, co otworzyło nowe perspektywy w leczeniu depresji. Odkrycie mechanizmu działania leków przeciwdepresyjnych spowodowało lawinowy rozwój farmakoterapii depresji, co pozwoliło ograniczyć działania niepożądane, związane z wcześniej stosowanymi metodami leczenia. W 1986 r. wprowadzono do leczenia fluoksetynę, a 1993 r. – wenlafaksynę. Leki te określać zaczęto mianem atypowych antydepresantów lub antydepresantów drugiej generacji. Należy do nich większość obecnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych [4, 20]. W dzisiejszym świecie leki przeciwdepresyjne należą do najczęściej stosowanych środków farmakologicznych stosowanych w medycynie. W latach 90. i w pierwszej dekadzie XXI w. odnotowuje się systematyczny wzrost częstości ich stosowania [23, 34].

Dzięki nowoczesnemu leczeniu u większości pacjentów dochodzi do poprawy stanu psychicznego i remisji objawów. Niestety u części pacjentów występują nawroty, objawy depresji, a u wielu chorych pomimo leczenia nie obserwuje się poprawy, co bywa podstawą do rozpoznania depresji lekoopornej [7, 31, 38]. Leczenie depresji lekoopornej stawia wyzwania współczesnej psychiatrii, to jeden z największych problemów współczesnej medycyny. Wraz z postępem medycyny pojawiają się nowe koncepcje innowacyjnych terapii. Szczególny nacisk kładzie się na możliwości leczenia osób z depresją lekooporną. Liczba osób cierpiących na depresję lekooporną stanowi istotny problem krajów rozwiniętych, ponieważ powoduje ona znaczne wyłączenie z produktywności ludzi aktywnych zawodowo oraz wpływa negatywnie na PKB tych krajów.

Współczesne metody leczenia depresji

Obecnie do powszechnie przyjętych klasycznych metod leczenia zaburzeń depresyjnych należy leczenie farmakologiczne (psychofarmakoterapia) [15, 20]. Pozostałe metody to:

- psychoterapia,
- elektrowstrząsy,
- fototerapia.

Leczenie farmakologiczne

Podstawą leczenia farmakologicznego są leki przeciwdepresyjne. Pomocniczo stosowane są także leki z innej grupy. W przypadku depresji występującej w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej stosuje się leki stabilizujące nastrój oraz neuroleptyki [15].

Leki przeciwdepresyjne

W leczeniu zaburzeń depresyjnych stosowane są grupy leków [15, 20]:

- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD): mechanizm ich działania opiera się na nieselektywnym blokowaniu wychwytu zwrotnego neuroprzekaźników, tj. noradrenaliny, serotoniny i dopaminy. Do grupy tej należą: amitryptylina, doksepina, imipramina, klomipramina, dezypramina, dibenzepina, dotiepina;
- czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne – zalicza się do grupy tzw. noradrenergicznych i specyficznie serotonergicznych leków przeciwdepresyjnych (*NaSSA*). Do grupy tej należą: mianseryna, mirtazapina;
- selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (*SSRI*) – do tej grupy zaliczamy m.in: fluwoksamina, fluoksetyna, paroksetyna, citalopram, escitalopram, sertralina;
- inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i dopaminy (*NDRI*), np. Bupropion [35, 41];
- względnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (*SNRI*): wenlafaksyna, duloksetyna, milnacipran;
- wybiórczy inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny: np. reboksetyna;
- leki modulujące i stymulujące przekąźnictwo serotoninowe: wortioksetyna;
- selektywne inhibitory monoaminoooksydazy: moklobemid;
- inhibitory wychwytu serotoniny blokujące receptor 5-HT₂: nefazodon, trazodon;
- agonista receptorów melatonergicznych MT₁ i MT₂ oraz antagonistą receptora 5-HT_{2C}: agomelatyna.

Inne leki stosowane w przebiegu zaburzeń depresyjnych:

- leki stabilizujące nastrój, zwane lekami normotymicznymi: sole litu, karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina;
- do leczenia depresji w wybranych przypadkach stosuje się niektóre neuroleptyki drugiej generacji: kwetiapina, olanzapina, aripiprazol;
- niektóre neuroleptyki pierwszej generacji stosuje się głównie w celach uspokajających [30]: flupentyksol, sulpiryd, amisulpryd, perazylna, lewomepromazylna.

Leczenie nefarmakologiczne

Zabiegi elektrowstrząsowe

Nieco rzadziej stosowaną metodą terapii depresji są zabiegi elektrowstrząsowe. Znajdują one zastosowanie przede wszystkim w przypadkach depresji o ciężkim przebiegu, takiej jak depresja psychotyczna lub depresja z towarzyszącym stuporem, bądź też depresji przebiegającej ze znacznym zagrożeniem samobójczym. Zabiegi

wykonywane są w znieczuleniu ogólnym, co poprawia bezpieczeństwo i komfort pacjentów. Po zastosowaniu terapii elektrowstrząsowej u ponad połowy pacjentów obserwuje się ustąpienie objawów depresji [4, 6, 30, 31]. Elektrowstrząsy są jedną z najbardziej skutecznych metod leczenia depresji.

Działanie elektrowstrząsów oparte jest na wywołaniu u znieczulonego i znajdującego w stanie miorelaksacji pacjenta napadu padaczkowego. Napad padaczkowy wywołany jest pod wpływem krótkotrwałych impulsów prądu. Dokładny mechanizm działania przeciwdepresyjnego zabiegu elektrowstrząsowego nie został jednak w pełni odkryty. Uważa się, że pod wpływem napadu dochodzi do gwałtownego uwolnienia neuroprzekazników w ośrodkowym układzie nerwowym, zwiększenia aktywności receptorów i ich powinowactwa do przekazników, oraz dodatkowo pobudzenia zaburzonej osi podwzgórze-przysadka.

Nowoczesne metody leczenia depresji

Esketamina i ketamina

Esketamina w ciągu ostatnich lat osiągnęła status przełomowego leku w leczeniu depresji. Przeprowadzone badania dowiodły, że substancja ta skutecznie łagodzi objawy ciężkiej depresji odpornej na leczenie. Istnieje obecnie dostępna donosowa droga podania preparatu pozwalająca na łatwą aplikację i szybkie działanie. Esketamina charakteryzuje się niemal natychmiastowym działaniem.

Działanie esketaminy oparte jest na aktywacji bezpośredniego neuroprzekaznika glutaminianu. Czas osiągnięcia stężenia maksymalnego esketaminy w osoczu wynosi około 20–40 minut. Terapia esketaminą wynosi ok. 6 miesięcy i składa się z trzech faz. W fazie pierwszej lek przyjmuje się 2 razy w tygodniu. W drugiej fazie podanie leku następuje raz na tydzień. W fazie trzeciej podanie następuje co dwa tygodnie.

Leczenie jest oceniane według obecnych badań jako w pełni bezpieczne. Badania pokazują, że po miesięcznej terapii esketaminą około 70% pacjentów cierpiących na depresję lekooporną osiąga zauważalną poprawę i redukcję objawów choroby.

Głównymi czynnikami ograniczającymi obecnie powszechne leczenie esketaminą są wysokie koszty i ograniczona refundacja.

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna TMS

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) to nieinwazyjna metoda stymulacji mózgu za pomocą impulsów elektromagnetycznych. Ocenia się ją jako metodę skuteczną. Przecczaszkową stymulację magnetyczną wykorzystuje się też w leczeniu bólu przewlekłego. Głównym zastosowaniem jest depresja w jej szczególnych postaciach: przede wszystkim depresji lekoopornej (TRD) oraz depresji u pacjentów nietolerujących działań ubocznych leków. Do istotnego zastosowania należy leczenie depresji przebiegającej z podniesionym poziomem lęku u pacjentek w ciąży.

TMS umożliwia precyzyjne działanie na określony obszar mózgu, prowadząc do zmian biologicznych w wybranym regionie ośrodkowego układu nerwowego. Najczęściej to grzbietowo-boczna kora przedczołowa, która ma połączenia z głębszymi obszarami mózgu, m.in. z układem limbicznym odpowiedzialnym za regulację emocji, motywacji oraz procesu zapamiętywania.

Działanie TMS opiera się na: modulacji plastyczności synaptycznej polegającej na systematycznym wzmocnieniu połączeń synaptycznych, co jest jednym z mechanizmów pamięci i uczenia się na poziomie neuronalnym; zmianie poziomu ekspresji receptorów – N-metylo-D-asparginianowych (NMDA) oraz obniżeniu progu przewodnictwa synaptycznego – prowadząc do wzmocnienia połączeń i plastyczności synaptycznej.

Jedną z najważniejszych zalet przezczaszkowej stymulacji magnetycznej jest fakt, że może być ona stosowana równocześnie z innymi metodami leczenia, w tym farmakoterapią. Działanie TMS nadal jest przedmiotem wielu badań.

Przeznaczona stymulacja prądem stałym tDCS

Przeznaczona stymulacja prądem stałym należy, podobnie jak rTMS, do niedrgawkowych metod stymulacji mózgu. Obecnie stosowana jest jedynie w badaniach naukowych. Metoda tDCS polega na stymulacji kory mózgowej słabym prądem stałym za pomocą dwóch elektrod umieszczanych na powierzchni głowy [8].

Mechanizm działania przeciwdepresyjnego tDCS nie jest w pełni poznany. W badaniach z udziałem zwierząt i ludzi wykazano, że zależnie od biegunowości elektrod powstawały odpowiednie zmiany w pobudliwości kory mózgu [9, 21, 22]. W przeciwieństwie do TMS – tDCS nie powoduje powstawania potencjału czynnościowego [3, 14]. Pod anodą następuje przesunięcie spoczynkowego potencjału błonowego w kierunku depolaryzacji i zwiększenie częstości spontanicznych wyładowań komórek nerwowych. Pod katodą następuje z kolei przesunięcie potencjału błonowego w stronę hiperpolaryzacji oraz zmniejszenie częstości wyładowań komórek nerwowych. Zmiany te utrzymują się po ustaniu stymulacji co może odpowiadać za utrzymywanie się efektu przeciwdepresyjnego. W działaniu tDCS istotny udział może pełnić przekaznictwo glutaminergiczne i dopaminergiczne oraz serotoninergiczne.

Do zalet metody tDCS należy niski koszt zastosowania [8, 23, 27].

Głęboka stymulacja mózgu (DBS)

Zabieg głębokiej stymulacji mózgu został po raz pierwszy przeprowadzony przez Poola w 1948 roku. U pacjentki cierpiącej na chorobę Parkinsona implantowano elektrodę do jądra ogoniastego. Pacjentka przed zabiegiem prezentowała również objawy depresji. Po implantacji uzyskano ogromną poprawę w zakresie

objawów depresyjnych. Metoda ta polega tym, że generator impulsów elektrycznych przesyła impulsy do elektrody, której zakończenie znajduje się w strukturach głębokich mózgowia, zwykle jądrach wzgórza.

Dokładny mechanizm działania głębokiej stymulacji mózgu nie jest poznany. Na podstawie dotychczasowych wyników badań można stwierdzić, że oddziaływania odbywają się prawdopodobnie na trzech poziomach: pojedynczego neuronu, makroobwodów neuronalnych oraz zmian neurochemicznych. Cel głębokiej stymulacji mózgu to modulacja patologicznych obwodów neuronalnych w jądrach podstawy i skutek tego zablokowanie patologicznych sprzężeń czynnościowych [30].

Głównymi wadami głębokiej stymulacji mózgu są: wysokie koszty, konieczność serwisowania stymulatora, dobranie odpowiednich parametrów stymulacji oraz ryzyko związane z samym przeprowadzeniem operacji neurochirurgicznej.

Od 1997 roku w USA głęboka stymulacja mózgu jest metodą leczenia w drżeniu samoistnym. W 2002 roku została zarejestrowana w chorobie Parkinsona, w 2003 roku w dystonii oraz od 2009 roku w zaburzeniach obsesyjno-kompulsywnych.

O ile w odniesieniu do zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych DBS jest uznaną metodą terapeutyczną, o tyle w pozostałych wskazaniach psychiatrycznych, w tym w odniesieniu do depresji, jest wciąż metodą eksperymentalną. Wyniki dotychczasowych prac nad zastosowaniem DBS w depresji wskazują, że metoda ta może okazać się skuteczna nawet w odniesieniu do pacjentów z depresją lekooporną, nieodpowiadającą na żadne inne formy leczenia zarówno farmakologicznego, jak i psychoterapeutycznego czy fizykalnego (EW). Konieczne są dalsze prace nad neurobiologicznymi podstawami zaburzeń depresyjnych, które pozwoliłyby ustalić, w którym miejscu wzajemnie sprzężonych pętli neuronalnych należy zadziałać, aby uzyskać pożądaną, trwale utrzymujący się efekt przeciwdepresyjny.

Stymulacja nerwu błędnego (VNS)

Zasadą działania tej metody jest stymulacja nerwu błędnego słabym zmiennym prądem elektrycznym. Za pośrednictwem nerwu błędnego możliwa jest stymulacja zarówno głębokich obszarów mózgu, jak i powierzchniowych okolic kory mózgu [18]. Stymulator nerwu błędnego umieszczany jest chirurgicznie pod skórą klatki piersiowej. Przewód łączący biegnie pod skórą od stymulatora do elektrody połączonej z nerwem błędnym. Obecnie na całym świecie stymulacji poddano niemal 5 tys. osób. Opinie na temat skuteczności metody są podzielone – nadal trwają badania. Dane z niektórych badań wskazują na działanie przeciwdepresyjne [24]. Szacuje się, że skuteczność przeciwdepresyjna VNS u chorych z depresją lekooporną ocenić można na 20–50% [2, 5, 11, 12, 18, 24, 32, 36, 39].

Do głównych wad metody należą nieprzyjemne odczucia związane z samą stymulacją. Dane płynące z metaanaliz badań klinicznych [1, 36] wskazują, że VNS jest najbardziej skuteczna w odniesieniu do pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami depresyjnymi o umiarkowanym nasileniu. Wskazaniem kwalifikacyjnym do VNS jest nieskuteczność co najmniej trzech zastosowanych metod terapeutycznych. Podobnie jak w przypadku DBS – VNS wiąże się z koniecznością dużych nakładów finansowych.

Psychodeliki (Psylocybina)

Psychodeliki stanowią grupę substancji psychoaktywnych wywołujących zmiany percepcji, sposobu myślenia i odczuwania emocji. W obecnych czasach coraz częściej uważane są za substancje bezpieczne w stosowaniu w warunkach szpitalnych. Mimo że zapisano psylocybinę jako narkotyk na liście substancji niebezpiecznych i nieprzydatnych medycynie, zdaje się, że jest substancją niewywołującą uzależnienia.

Substancje psychodeliczne znane są ludzkości co najmniej od neolitu i stosowane w postaci wywarów i preparatów roślinnych do celów rytualnych w różnych częściach świata. Odkrycie własności psychoaktywnych LSD przez Alberta Hofmanna w 1943 r. było wydarzeniem przełomowym dla rozwoju badań nad psychodelikami. LSD budziło duże zainteresowanie psychiatrów. Poszukiwano zastosowania medycznego, głównie w leczeniu autyzmu, schizofrenii, uzależnień, zwłaszcza od alkoholu. Psylocybina i jej aktywny metabolit psylocyna zostały wyizolowane z tyciszki meksykańskiej (*Psilocibe mexicana*) również przez Alberta Hofmanna [13].

Z powodu licznych kontrowersji z przyjmowaniem psychodelików w celach rekreacyjnych w latach 80. XX wieku zdelegalizowano je i wpisano na listę substancji zakazanych. Delegalizacja psychodelików przerwała liczne światowe zaawansowane badania nad ich zastosowaniem medycznym. W Polsce w latach osiemdziesiątych badania nad psychodelikami prowadził prof. Aleksander Araszkiewicz, jednak prace badawcze polskiego zespołu pomimo obiecujących wyników zostały przerwane z powodu delegalizacji psylocybiny.

Szeroko pojęte psychodeliki ze względu na budowę chemiczną dzielą się na 2 grupy: pochodne fenyletyloaminy i pochodne tryptaminy. W obrębie tryptamin można wyodrębnić proste tryptaminy, takie jak: psylocybina, dimetylotryptaminę (DMT) oraz ergoliny, do których należy LSD. Przykładem fenyletyloamin jest meskalina. Psylocybina jest substancją pochodzenia naturalnego. Jest ona wytwarzana przez grzyby psylocybinowe występujące na całym świecie i określane mianem „grzybów magicznych”. Szacuje się, iż na świecie występuje ich 140 gatunków, z których 80 ma właściwości psychodysleptyczne. Psylocybina przyjmowana jest w formie doustnej. Ulega defosforylacji w organizmie, w wyniku czego powstaje aktywna psylocyna, przekraczająca barierę krew – mózg i wywołująca działanie serotoninergetyczne. Powoduje to zwiększenie ak-

tywności neuroprzekazników poprzez wzrost wewnątrzkomórkowych kaskad sygnalizacyjnych w piramidalnych neuronach korowych, modulując dalsze białka sygnalizacyjne. Indukcja tych białek powoduje aktywność neuronalną, która wiąże się ze zwiększoną plastycznością neuronów. Działanie psylocybiny przypomina efekty wywoływane przez LSD, jednak siła jej działania jest szacowana jako 100 razy słabsza. Podana doustnie daje zauważalne efekty po 15–40 min. Okres działania szacuje się na około 4–6 godzin. Oddziałuje fizycznie i emocjonalnie na człowieka, wywołując m.in. euforię, halucynacje, dysocjację, wzrost ciśnienia krwi. Niektóre badania wskazywały również jej wpływ na empatię, kreatywne myślenie i subiektywne samopoczucie [17, 26, 40]. Psylocybina, podana w jednej lub dwóch dawkach podczas sesji psychoterapeutycznych, w ściśle kontrolowanym otoczeniu, według obecnych badań wywołuje szybki i długotrwały efekt przeciwdepresyjny i przeciwłękowy. Trwają dyskusje nad mechanizmem działania przeciwdepresyjnego związków psychodelicznych. Psylocybina jest agonistą receptora 5-HT_{2A}. Należy podkreślić fakt, że ostry efekt trwa krótko, lecz efekt terapeutyczny psylocybiny trwa tygodnie lub miesiące. Można zaryzykować twierdzenie, że psylocybina może stanowić szybko działający i bezpieczny lek przeciwdepresyjny w przyszłości. Obecnie trwające badania na świecie sugerują, iż psychodeliki mogą być rewolucyjną grupą substancji mających istotny wpływ w leczeniu depresji, w szczególności lekoopornej.

Podsumowanie

Na przestrzeni wieków ludzie chorujący na choroby afektywne starali się znaleźć skuteczne metody leczenia. Od lat 30. XX wieku w przypadkach depresji stosuje się leczenie farmakologiczne, które sukcesywnie się rozwija. W XXI wieku leczenie przeciwdepresyjne, dzięki rozwojowi nowoczesnych metod i farmakologii, niesie nadzieję na skuteczną pomoc ludziom cierpiącym na depresję. Obecnie trwają zaawansowane prace nad rozwojem w zakresie zarówno farmakoterapii, polegające na poszukiwaniu nowych substancji o działaniu przeciwdepresyjnym, jak i niekonwencjonalnych metod opartych na oddziaływaniach fizycznych, takich jak TMS, tDCS, DBS, VNS. Obecne doniesienia wskazują, iż część z zaproponowanych metod ma szansę na wprowadzenie do leczenia chorób afektywnych. W chwili obecnej z nadzieją upatruje się potencjału przeciwdepresyjnego w psychodelikach jako substancjach mających odmienić oblicze psychiatrii w zakresie chorób afektywnych, jak i uzależnień.

Piśmiennictwo

1. Amr M.M., Halim Z.S., Moussa S.S. (1997) Psychiatric disorders among Egyptian pesticide applicators and formulators. *Environ Res* 73(1–2): 193–199.
2. Andrews P.W., Thomson J.A. (2009) The bright side of being blue: depression as an adaptation for analyzing complex problems. *Psychol Rev* 116(3): 620–654.

3. Arroll B. (2016) Antidepressants for treatment of depression in primary care: a systematic review and meta-analysis. *J Prim Health Care* 8(4): 325–334.
4. Bilikiewicz A., Strzyżewski W. (1992) *Psychiatria: podręcznik dla studentów medycyny*. Warszawa: PZWL, s. 323–341.
5. Dąbrowski K. (1960) Remarks on typology based on the theory of positive disintegration. *Ann Med Psychol (Paris)* 118(2): 401–406.
6. Dierckx B., Heijnen W.T., van den Broek W.W., Birkenhäger T.K. (2012) Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disord* 14(2): 146–150.
7. Dudek D. (2014) *Depresja – poradnik dla pacjentów i ich rodzin*. EGIS.
8. Eby G.A., Eby K.L. (2006) Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses* 67(2): 362–370.
9. Fox-Spencer R. (2007) *Depresja. Lekarz rodzinny*. Monika Lipiec-Szafarczyk (tłum.), Septem, s. 98.
10. Fromm E. (1970) *Ucieczka od wolności*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
11. Gabbard G.O. (2005) *Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice: fourth edition*. *Am Psychiatr Publ*, s. 195–224.
12. Harrison M.K. (1965) Lindemann's crisis theory and Dabrowski's positive disintegration theory. A comparative analysis. *Perspect Psychiatr Care* 3(6): 8–13.
13. Hofmann A. (2009) *LSD, my problem child: reflections on sacred drugs, mysticism, and science*. 4th ed. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS): Santa Cruz, CA, USA.
14. Jakobsen J.Ch., et al. (2017) Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Psychiatry* 17(1): 58. doi: 10.1186/s12888-016-1173-2
15. Jarema M. (red.) (2011) *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. (red.). Gdańsk: Via Medica, s. 47–106.
16. Jaroszyński J. (1964) *Współczesne poglądy na choroby psychiczne*. Warszawa: PWN.
17. Kargbo R.B. (2020) Psilocybin therapeutic research: the present and future paradigm. *ACS Med Chem Lett* 11: 399–402.
18. Kendler K.S. et al. (1995) Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatr* 152(6): 833–842.
19. Korzeniowski L., Pużyński S. (1978) *Encyklopedyczny słownik psychiatrii*. Warszawa: PZWL.
20. Kostowski W. Co wiemy o depresji? Portal Wiedzy [on-line]. PAN.
21. Krawczyk K., Rybakowski J. (2007) Zastosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 w leczeniu depresji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2: 101–107.
22. Linde K. et al. (2015) Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis. *Ann Fam Med* 13(1): 69–79.

23. Nakagawa A. et al. (2008) Efficacy and tolerability of milnacipran in the treatment of major depression in comparison with other antidepressants. a systematic review and meta-analysis. *CNS drugs* 22(7): 587–602.
24. Negoias S., Croy I., Gerber J., Puschmann S. et al. (2010) Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience* 169: 415–421.
25. Nettle D. (2004) Evolutionary origins of depression: a review and reformulation. *J Affect Disord* 81(2): 91–102.
26. Nichols D.E. (2020) Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. *J Antibiot* 73: 679–686.
27. Patel K. et al. (2016) Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. *Ther Adv Psychopharmacol* 6(2): 99–144.
28. Paton T.D., Kerwin C.R. (2008) Przewodnik psychofarmakoterapii. Wyd. 2. polskie. Gdańsk: Via Medica, s. 181–182.
29. Pużyński S. (2005) Depresje i zaburzenia afektywne. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
30. Rybakowski J., Pużyński S., Wciórka J. (2010) *Psychiatria*. T. 2. Wrocław: Elsevier Urban & Partner, s. 305–375.
31. Sadock B.J., Alcott Sadock V., Ruiz P. (2015) Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry behavioral sciences/clinical psychiatry. Wyd. 11. Philadelphia: Wolters Kluwer.
32. Seligman M.E.P., Walker E.F, Rosenhan D.L. (2006) *Psychopatologia*. Poznań: Wydawnictwo Zysk i S-ka.
33. Solomon A. (2004) Anatomia depresji. Demon w środku dnia. Poznań: Wydawnictwo Zysk i s-ka.
34. Spence R., Roberts A., Ariti C., Bardsley M. (2014) Focus on: antidepressant prescribing. Trends in the prescribing of antidepressants in primary care. [In:] Quality Watch [on-line]. Nuffield Trust/Health Foundation.
35. Stahl S.M. et al. (2004) A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion Journal Clin Psychiatry* 6(4): 159–166.
36. Stewart M.E., Barnard L., Pearson J., Hasan R. et al. (2006) Presentation of depression in autism and Asperger syndrome: a review. *Autism* 10(1): 103–116.
37. Szymańska J. (2012) Zapobieganie samobójstwom dzieci i młodzieży – poradnik dla pracowników szkół i placówek oświatowych oraz rodziców. Wyd. 3, Warszawa: Ośrodek Rozwoju Edukacji.
38. Święcicki Ł. (2012) Depresja – poradnik dla pacjentów i ich rodzin. Lundbeck.
39. Wciórka J., Pużyński S., Rybakowski J. (2010) *Psychiatria* (red.). T. 3: Metody leczenia, zagadnienia etyczne, prawne, publiczne, społeczne. Wrocław: Elsevier Urban & Partner, s. 65–123, 199–204.
40. Zamaria J.A. (2016) A phenomenological examination of psilocybin and its positive and persisting aftereffects. *NeuroQuantology* 14.
41. Zisook S. et al. (2006) Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 59(3): 203–210.

Treatment-resistant depression: current therapeutic approaches and future perspectives

Streszczenie. Ludzkość doświadcza depresji od początku swojego istnienia. Na przestrzeni wieków starano się zrozumieć istotę schorzenia, zapobiegać mu oraz szukać różnych metod leczniczych. Od pierwszej połowy XX wieku istnieją możliwości leczenia depresji w postaci elektrowstrząsów oraz innych metod drgawkowych. Od lat 50. XX wieku pojawiła się skuteczna farmakoterapia zaburzeń afektywnych. Obecnie stosowanie leków przeciwdepresyjnych jest w krajach rozwiniętych elementem na stałe wpisanym w działania współczesnej medycyny. Pomimo zaawansowanych farmakoterapeutyków i innych metod leczenia zaburzeń afektywnych współczesna psychiatria staje przed problemem zjawiska depresji lekoopornej. W obecnych czołowych ośrodkach klinicznych trwają zaawansowane badania nad nowymi substancjami o działaniu przeciwdepresyjnym, takimi jak psychodeliki. Prowadzone są prace nad niefarmakologicznymi metodami terapii, dające nadzieję na efektywne leczenie depresji lekoopornej.

Słowa kluczowe: depresja lekooporna, farmakoterapia, neuromodulacja, nowe terapie, psychiatria, leki przeciwdepresyjne

Abstract. Depression has accompanied humanity since the beginning of its existence. Over the centuries, attempts have been made to understand the essence of the disease, prevent it, and seek various methods of treatment. Since the first half of the 20th century, there have been possibilities of treating depression in the form of electroconvulsive therapy and other convulsive methods. Since the 1950s, effective pharmacotherapy for affective disorders has appeared. Currently, the use of antidepressants in developed countries is a permanent element of modern medicine. Despite advanced pharmacotherapeutics and other methods of treating affective disorders, modern psychiatry is facing the problem of drug-resistant depression. Advanced research on new substances with antidepressant effects, such as psychedelics, is underway in leading clinical centers. Work is being carried out on non-pharmacological methods of therapy, which gives hope for effective methods of treating drug-resistant depression.

Key words: treatment-resistant depression, pharmacotherapy, neuromodulation, new therapies, psychiatry, antidepressants

Działanie przeciwdepresyjne psylocybiny: nowe horyzonty w leczeniu depresji

Bartosz Nadolski^{1,2}, Sonia Łazarz^{1,2}, Sławomir Biedrzycki^{1,2},
Aleksander Araszkiwicz², Klaudia Łazarz¹

Wstęp

Depresja jest jednym z najczęściej diagnozowanych zaburzeń psychicznych na świecie, dotyczącym milionów ludzi, którzy borykają się z jej wyniszczającymi objawami. Tradycyjne metody leczenia, takie jak farmakoterapia, psychoterapia czy terapia elektrowstrząsami, nie zawsze przynoszą oczekiwane efekty, zwłaszcza w przypadkach depresji odpornej na leczenie [7]. W związku z tym, coraz większe zainteresowanie budzą alternatywne względem tradycyjnych metody leczenia, w tym wykorzystanie psylocybiny – substancji psychoaktywnej zawartej w niektórych gatunkach grzybów halucynogennych. Psylocybina, znana przede wszystkim z wywoływania halucynacji, zaczęła przyciągać uwagę naukowców i terapeutów jako środek, który mógłby być wykorzystywany w potencjalnej terapii depresji. Otworzyłyby to nową perspektywę w walce z tym zaburzeniem [5].

Psylocybina: co to jest?

Psylocybina to alkaloid indolowy, który po spożyciu przekształca się w psylocynę – aktywną substancję wywołującą efekt psychoaktywny. Obie te substancje znajdują się w grzybach halucynogennych z takich gatunków, jak *Psilocybe cubensis*, *Psilocybe semilanceata* czy *Psilocybe cyanescens* [4]. Po spożyciu psylocybina wpływa na system serotoninowy w mózgu, oddziałując szczególnie na receptory 5-HT_{2A}, co prowadzi do zmian w percepcji, emocjach oraz myśleniu [6]. Efekty te obejmują intensywne doznania sensoryczne, zmiany w postrzeganiu czasu i przestrzeni oraz silne przeżycia emocjonalne, które mogą być zarówno pozytywne, jak i negatywne, w zależności od kontekstu oraz stanu psychicznego osoby zażywającej substancję [5].

Mimo że psylocybina jest znana przede wszystkim w kontekście jej halucynogennego działania, w ostatnich latach naukowcy zwrócili uwagę na jej potencjalne właściwości terapeutyczne, szczególnie w leczeniu zaburzeń, takich jak depresja, lęk, PTSD czy uzależnienia [8]. Interesująca jest jej zdolność do wpływania na funkcjonowanie mózgu w sposób, który może przynieść korzyści terapeutyczne, szczególnie w przypadkach opornych na leczenie [7].

¹ Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych im. dr. J. Bednarza w Świeciu

² Wydział Medyczny, Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Depresja – złożony problem psychiczny

Depresja jest jednym z najczęstszych zaburzeń psychicznych, które ma ogromny wpływ na jakość życia pacjentów. Charakteryzuje się chronicznym uczuciem smutku, beznadziei, utratą zainteresowań, zaburzeniami snu i apatią. Objawy depresji mogą być różne, ale w większości przypadków prowadzą do znacznego ograniczenia zdolności funkcjonowania w codziennym życiu [8]. Istnieją różne formy depresji, w tym depresja jednobiegunowa, depresja dwubiegunowa oraz depresja oporna na leczenie, w leczeniu której tradycyjne terapie farmakologiczne i psychoterapeutyczne nie przynoszą oczekiwanych rezultatów.

Leczenie depresji opiera się zazwyczaj na stosowaniu leków przeciwdepresyjnych, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory MAO czy trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA). Powszechnie stosuje się również psychoterapię, zwłaszcza terapię poznawczo-behawioralną. Niemniej jednak wielu pacjentom standardowe leczenie nie przynosi trwałej ulgi, a objawy utrzymują się lub wracają po zaprzestaniu terapii [5].

Psylocybina a depresja, mechanizm działania

Psylocybina poprzez swoje działanie na system serotoninowy może wpływać na różne aspekty związane z depresją. Kluczowym mechanizmem, który może tłumaczyć jej działanie terapeutyczne, jest wpływ na sieć mózgową nazywaną *default mode network* (DMN). DMN to zbiór obszarów mózgowych, które są aktywne, gdy człowiek nie wykonuje konkretnego zadania, a jego uwaga jest skierowana na wewnętrzne procesy myślowe, takie jak introspekcja czy rozmyślanie o przeszłości lub przyszłości. W kontekście depresji DMN jest często nadmiernie aktywne, co prowadzi do obsesyjnego myślenia, ruminacji i powracających negatywnych myśli [6].

Psylocybina zmienia to, w jaki sposób aktywne są różne obszary mózgu, co może prowadzić do „zresetowania” nadaktywnego DMN. Badania wykazały, że po spożyciu psylocybiny dochodzi do zmniejszenia aktywności w obszarach mózgu odpowiedzialnych za negatywne myślenie oraz wzrostu aktywności w obszarach związanych z pozytywnymi emocjami i kreatywnością [7]. Efekt taki może umożliwić pacjentowi wyrwanie się z destrukcyjnych cykli myślowych, które są typowe dla depresji.

Kolejnym istotnym mechanizmem jest wpływ psylocybiny na neuroplastyczność, czyli zdolność mózgu do tworzenia nowych połączeń neuronalnych. Depresja jest często związana z uszkodzeniem i osłabieniem funkcjonowania niektórych obszarów mózgu, zwłaszcza tych odpowiedzialnych za regulację emocji i myślenia. Psylocybina może stymulować tworzenie nowych połączeń neuronalnych, co prowadzi do rewitalizacji tych obszarów mózgu i poprawy ich funkcjo-

nowania [8]. Neuroplastyczność jest kluczowa w leczeniu depresji, ponieważ pozwala na adaptację mózgu do nowych, bardziej pozytywnych wzorców myślenia i zachowań [6].

Badania kliniczne a dowody na skuteczność psylocybiny

W ciągu ostatnich kilku lat przeprowadzono liczne badania kliniczne, które dostarczyły dowodów na skuteczność psylocybiny w leczeniu depresji. W badaniu przeprowadzonym przez naukowców z Imperial College London w 2020 roku, uczestnicy z ciężką depresją, którzy nie reagowali na tradycyjne leczenie, otrzymali jedną lub dwie dawki psylocybiny w połączeniu z psychoterapią. Wyniki badania wykazały znaczną poprawę objawów depresji, a korzyści utrzymywały się przez kilka tygodni po zakończeniu terapii. Co ważne, pacjenci wykazywali również poprawę w zakresie jakości życia i ogólnego samopoczucia [4].

Inne badania, np. prowadzone przez Johns Hopkins University, również potwierdziły potencjał psylocybiny w leczeniu depresji. Badania te wykazały, że psylocybina może zmniejszać objawy depresji oraz lęku, a także pomagać pacjentom w przezwyciężeniu negatywnych myśli i emocji, które są charakterystyczne dla depresji. Uczestnicy badania zgłaszali również pozytywne zmiany w postrzeganiu siebie i świata, co może stanowić kluczowy element w terapii depresji [7].

Bezpieczeństwo i ryzyka stosowania psylocybiny

Mimo obiecujących wyników psylocybina nie jest wolna od ryzyka. Choć w większości badań wykazano, że substancja jest bezpieczna w kontrolowanych warunkach, istnieje ryzyko wywołania nieprzyjemnych efektów ubocznych, takich jak lęki, paranoje czy psychotyczne epizody, szczególnie u osób z predyspozycjami do zaburzeń psychicznych [5]. Dlatego stosowanie psylocybiny w leczeniu depresji powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą specjalistów, którzy mogą zapewnić odpowiednie wsparcie w trakcie doświadczenia.

Przyszłość psylocybiny w leczeniu depresji

Psylocybina stanowi obiecującą alternatywę terapii tradycyjnej w leczeniu depresji, szczególnie w przypadkach, które są na tradycyjne terapie odporne. Badania kliniczne oraz neurobiologiczne dowody sugerują, że psylocybina może pomóc w „resetowaniu” mózgu, poprawiając neuroplastyczność i eliminując destrukcyjne wzorce myślenia, które prowadzą do depresji. Choć konieczne są dalsze badania, psylocybina może stanowić istotny element przyszłej terapii depresji, zwłaszcza w połączeniu z psychoterapią [6, 7].

Piśmiennictwo

1. Carhart-Harris R.L., Goodwin G.M. (2017) The therapeutic effects of psilocybin. *Psychopharmacology* 234(4): 573–586.
2. Davis A.K., Barrett F.S., Johnson M.W. (2021) Psilocybin and the treatment of depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 51(5): 775–784.
3. Griffiths R.R., Johnson M.W., Richards W.A., McCann U., Jesse R. (2016) Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol* 30(12): 1181–1197.
4. Johnson M.W., Griffiths R.R. (2017) Potential therapeutic effects of psilocybin. *Neurotherapeutics* 14(3): 752–764.
5. Luca M.A., Koob G.F. (2019) Psilocybin’s potential in treating depression: a neurobiological perspective. *Psychopharmacol* 236(9): 2673–2685.
6. Nielsen L., Sjøgren P. (2021) A systematic review of the neurobiological effects of psilocybin. *NeuroImage* 229, 117832.
7. Ross S., Santucci R. (2020) Psilocybin and depression: a review of the evidence. *Curr Psychiatry Rep* 22(8): 1–7.
8. Vinkers C.H., Cornelissen A.F. (2020) The effects of psilocybin on mental health: current evidence and future perspectives. *J Psychopharmacol* 34(7): 693–700.
9. Zurrón M., Morales A. (2022) Psilocybin as a treatment for depression and anxiety: a clinical review of recent studies. *Front Pharmacol* 13, 781472.

The antidepressant effects of psilocybin: new horizons in depression treatment

Streszczenie. Psylocybina, alkaloid zawarty w niektórych gatunkach grzybów halucynogennych, zyskuje coraz większe zainteresowanie jako substancja wykorzystywana w potencjalnej terapii w leczeniu depresji, zwłaszcza w przypadkach opornych na tradycyjne leczenie. Badania kliniczne wskazują na jej skuteczność w zmniejszaniu objawów depresji poprzez wpływ na system serotoninowy i rewitalizację obszarów mózgu odpowiedzialnych za regulację emocji. Psylocybina wpływa na tzw. *default mode network* (DMN), co pozwala na „resetowanie” negatywnych wzorców myślenia charakterystycznych dla depresji. Zmiany w neuroplastyczności mózgu, wywołane przez psylocybinę, mogą pomóc pacjentom w przezwyciężeniu destrukcyjnych cykli myślenia. Choć badania wskazują na obiecujący potencjał psylocybiny, jej stosowanie wymaga dalszych badań oraz kontroli, zwłaszcza u osób z predyspozycjami do zaburzeń psychicznych.

Słowa kluczowe: psylocybina, depresja, terapia psychodeliczna, działanie przeciwdepresyjne, neuroplastyczność, zdrowie psychiczne

Abstract. Psilocybin, an alkaloid found in certain species of psychedelic mushrooms, is gaining increasing interest as a potential therapy for depression, particularly in cases resistant to traditional treatments. Clinical studies indicate its effectiveness in reducing depressive symptoms by influencing the serotonin system and revitalizing brain areas responsible for emotional regulation. Psilocybin affects the so-called "default mode network" (DMN), allowing for the "reset" of negative thinking patterns typical of depression. Changes in brain neuroplasticity induced by psilocybin may help patients overcome destructive thought cycles. Although studies show promising potential for psilocybin, its use requires further research and monitoring, particularly for individuals with predispositions to mental disorders.

Key words: psilocybin, depression, psychedelic therapy, antidepressant effects, neuroplasticity, mental health

Psylocybina – alternatywna nadzieja chorych na depresję lekooporną na podstawie przeglądu wybranych prac naukowych

Bartosz Nadolski^{1,2}, Sonia Łazarz^{1,2}, Sławomir Biedrzycki^{1,2},
Klaudia Łazarz¹, Aleksander Araszkiwicz²

Wstęp

Choroby afektywne stanowią poważny i narastający problem zdrowotny we współczesnych wysoko rozwiniętych społeczeństwach. W coraz większej mierze dotyczą głównie populacji dzieci i młodzieży. Światowa Organizacja Zdrowia w 2016 r. oceniała, że na depresję choruje 350 mln ludzi na świecie, co w przybliżeniu wynosi 5–6% globalnej populacji. Od 40% do 80% chorujących doświadcza myśli samobójczych, a 20–60% chorych podejmie próbę samobójczą podczas swojego życia. Szacuje się, że około 10–15% pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi popełnia samobójstwa. Wśród osób, które popełniły samobójstwo, 50–80% cierpiało na depresję. Dodatkowo choroby afektywne bezpośrednio przyczyniają się do wzrostu liczby uzależnionych, głównie od alkoholu i substancji psychoaktywnych.

Obecny postęp farmakoterapii nie zapewnia w leczeniu zaburzeń depresyjnych wystarczających możliwości terapeutycznych. Aż u 25–40% pacjentów nie uzyskuje się zadowalającej poprawy. U 30% chorych cierpiących na depresję leczenie farmakologiczne nie jest skuteczne. W wielu przypadkach, gdy po zastosowaniu co najmniej dwóch leków o różnych mechanizmach działania przez odpowiednio długi czas nie uzyskuje się oczekiwanego rezultatu, rozpoznaje się depresję lekooporną. Wymusza to konieczność poszukiwania nowych leków przeciwdepresyjnych, jak i rozwijania alternatywnych względem tradycyjnych metod leczenia. Aktualnie obserwuje się powrót do badań nad psylocybiną jako metodą alternatywną z nadzieją na przełamanie impasu w leczeniu lub wspomaganie leczenia chorób afektywnych, w tym depresji lekoopornych.

W badaniach nad psylocybiną uzyskuje się również pozytywne wyniki we wspomaganie leczenia uzależnień oraz zaburzeń nastroju u schyłku życia, w szczególności u osób w terminalnym stanie w chorobach onkologicznych.

Tło historyczne w stosowaniu psychodelików

Słowa „psychodelik” (*psyche* (tj. umysł, dusza) i *delos* (tj. pokazać)) użył pierwszy raz lekarz psychiatra Humphry Osmond w 1956 r. [4, 10]. Klasyczne leki psychodeliczne oddziałują z receptorami serotoninowymi [1, 2, 6]. Ze wszystkich znanych substancji psychodelicznych psylocybina okazuje się mieć

¹ Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych im. dr. J. Bednarza w Świeciu

² Wydział Medyczny, Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa dla pacjenta [7]. Pierwsze badania naukowe nad psychodelikami rozpoczęły się w 1938 roku. Albert Hoffman z Sandoz Laboratories (Bazylea, Szwajcaria) zsyntetyzował dietyloamid kwasu lizergowego (znany jako LSD) [8, 10, 12]. W 1957 r. Hoffmann otrzymał próbkę suszonych grzybów *Psilocybe mexicana* od mikologa w Huautla de Jiménez w Oaxaca w Meksyku, z której wyizolował substancję o działaniu psychodelicznym, nazywając ją psylocybiną [12]. W Polsce jednym z pionierów prowadzących badania nad psychodelikami w zastosowaniu leczenia uzależnień od alkoholu jest profesor Aleksander Araszkiwicz. W roku 1979 podczas III Sesji Naukowej Poświęconej Problemom Kryminologicznym Wielkopolski „Polityka wobec Pijaństwa i Alkoholizmu w Wielkopolsce” zaprezentował pracę na podstawie badań własnych pod tytułem: „Wskazania i przeciwwskazania do środków psychozomimetycznych w leczeniu alkoholizmu przewlekłego”. W publikacji przedstawiono jedno z pionierskich badań nad zastosowaniem psychodelików nie tylko w zakresie Polski, ale także w kontekście międzynarodowym i wskazano na możliwość użyteczności w wybranych warunkach psychodelików w leczeniu alkoholizmu. Z powodu światowej polityki w latach 70. i 80. XX wieku w zakresie przeciwdziałania narkomanii psychodeliki uznano za substancje niebezpieczne i nieprzydatne w medycynie. Szeroko pojęte psychodeliki zakwalifikowano do grupy P1. Działania te spowodowały przerwanie dalszych pionierskich prac i możliwości dalszego badania psychodelików jako grupy potencjalnych leków w zakresie uzależnień, jak i chorób afektywnych.

Psychodelik, jakim jest psylocybin, to substancja pochodzenia naturalnego. Psychodeliki dawniej były wykorzystywane w celu wywołania halucynacji, w obrzędach i rytuałach religijnych, jak i praktykach medycznych do uśmierzenia bólu. Dowody na stosowanie psychodelików zostały znalezione przez archeologów w Teksasie i ich pochodzenie datowane jest na okres sprzed 5700 lat. Grzyby psylocybinowe występują na całym świecie. Większość gatunków znajduje się w Ameryce Południowej, Meksyku i subtropikalnych regionach Stanów Zjednoczonych. W Polsce występują dwa gatunki: *Psilocybe semilanceata* – łyśniczka lancetowata oraz w mniejszym stopniu *Deconica (Psilocybe) montana* – łyśniczka czarnobrzowa. Grzyby są spożywane w formie naparu, na surowo lub w postaci suszonej. Grzyby psylocybe w kulturze masowej określane są mianem „grzybów magicznych”. Szacuje się, iż na świecie występuje 140 gatunków, z których 80 ma właściwości psychodysleptyczne.

Działanie psylocybiny przypomina efekty wywoływane przez LSD, jednak siła jej działania jest szacowana jako 100 razy słabsza. Opisywana jest jako substancja niepowodująca uzależnienia fizycznego. Podana doustnie daje zauważalne efekty po 15–40 minutach i działa przez około 4–6 godzin.

Stosowanie psychodelików badano między innymi jako metodę leczenia chorych psychicznie opornych na leczenie dostępnymi preparatami. Obecnie są one klasyfikowane jako substancje psychoaktywne powodujące zmiany w procesach

poznawczych, wpływające na nastrój i prowadzące do zmian postrzegania rzeczywistości. Do najpopularniejszych halucynogenów zalicza się m.in. dietyloamid kwasu lizergowego (LSD), dimetylotryptaminę (DMT), psylocybinę, meskalinę.

Pomimo niejednoznacznych wyników badań ponownie wzrosło zainteresowanie potencjalnymi korzystnymi efektami psylocybiny. W momencie pierwotnego odkrycia psylocybina była poddana szeroko zakrojonym badaniom. W latach 60. XX wieku badania nad psychodelikami zostały wstrzymane z powodu błędnego przekonania o powszechnym stosowaniu rekreacyjnym psylocybiny. Wznowienie badań nad psychodelikami wprowadziło je do współczesnej nauki, a wiele badań klinicznych zdaje się potwierdzać potencjał terapii wspomaganą psylocybiną jako obiecującym dodatkiem do psychoterapii [11, 13].

Współczesne badania nad psychodelikami

W 2004 roku badacze z Uniwersytetu Kalifornijskiego w Los Angeles (UCLA) rozpoczęli badania pilotażowe nad psylocybiną w leczeniu bólu, lęku i depresji u pacjentów w zaawansowanym stadium raka. Publikacja z 2006 roku wydana przez Uniwersytet Johna Hopkinsa rozpoczęła na całym świecie nową erę badań nad psychodelikami [5]. Obecnie psylocybina jest najczęściej badanym psychodelikiem [9, 10]. W trakcie badań uczestnicy relacjonowali nieprzyjemne odczucia wynikające z przyjęcia zbyt dużych dawek. Badania wykazały zmienność osobniczą w odniesieniu do wielkości tolerowanych dawek oraz konieczność przyjmowania odpowiednio mniejszych dawek w celu uzyskania korzyści zdrowotnych. Potencjalnie korzystne działanie psylocybiny w małych dawkach doprowadziło do wznowienia badań klinicznych nad jej skutecznością. Pomimo to stosowanie psylocybiny poza pojedynczymi wyjątkami na świecie nie jest obecnie zatwierdzoną metodą leczenia żadnego schorzenia. Istnieją obiecujące dowody wskazujące na jej potencjalne korzyści.

Psylocybina metabolizowana jest głównie przez wątrobę. Przyjmowana w formie doustnej psylocybina ulega defosforylacji, w wyniku czego powstaje psylocyna. Defosforylacja psylocybiny powoduje, że jest ona w stanie przekroczyć barierę krew – mózg, co wywołuje działanie serotonergiczne. Wykrywalność psylocybiny w osoczu osiąga się w ciągu 20–40 minut. Po przekroczeniu bariery krew – mózg wiąże się z receptorami serotonergicznymi, powodując wzrost aktywności neuroprzebieżników poprzez wzrost wewnątrzkomórkowych kaskad sygnalizacyjnych w piramidalnych neuronach korowych, modulując dalsze białka sygnalizacyjne. Indukcja tych białek powoduje aktywność neuronalną, którą wiąże się ze zwiększoną plastycznością neuronów. Psylocybina i jej metabolity są ostatecznie wydalane przez nerki.

Wykazano podczas badań klinicznych z wyłączeniem badań z udziałem ludzi, iż związki psychodeliczne pozytywnie wpływają na neuroplastyczność, stymulując wzrost i złożoność sieci neuronów, umożliwiając m.in. lepsze uczenie się. Fizyczne i emocjonalne skutki zażycia psylocybiny są ogólnie znane i obejmują m.in. euforię, halucynacje, dysocjację, wzrost ciśnienia krwi. Niektóre badania wskazywały

również wpływ na empatię, kreatywne myślenie i subiektywne samopoczucie. Psychodeliki wywierają duży wpływ na aspekty własnej tożsamości, percepcji świata oraz innych cech egzystencjalnych. Pacjenci otrzymujący eksperymentalnie psylocybinę opisują swój stan jako poczucie rozpuszczenia ego, uczucie wzmocnienia perspektyw, pozytywnego postrzegania siebie, sensowności egzystencji.

W badaniach nad chorobami afektywnymi wykazano, że ciało migdałowe jest zaangażowane w patofizjologię depresji. Psychodeliki wpływają na ciało migdałowe tak jak wiele leków przeciwdepresyjnych. Leki przeciwdepresyjne stosowane u pacjentów z depresją kliniczną łagodzą nadwrażliwość ciała migdałowego, jednak liczba badań neurofunkcyjnych w zakresie oddziaływania psychodelików na ciało migdałowe jest niewystarczająca, aby móc stwierdzić, jakie jest ich działanie. W badaniu z wykorzystaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI) wykazano, że psylocybina zwiększa reakcje ciała migdałowego na otrzymywane bodźce emocjonalne. Wydaje się, że w celu poznania pełnego mechanizmu działania psylocybiny należałoby przeprowadzić dodatkowe badania z wykorzystaniem metod funkcjonalnego neuroobrazowania. Podobieństwo w budowie psychodelików do tryptofanu pozwala im działać jako agonistom serotoniny i aktywować receptory 5HT, głównie receptor 5HT-2A, co powoduje, że psylocybina jest obiecującym lekiem w problemach uzależnienia od substancji psychoaktywnych. Wynika to z faktu, że uzależnienie od substancji psychoaktywnych jest przejawem kilku mechanizmów neurofizjologicznych, zwłaszcza szlaków dopaminergicznych prążkowiec (ośrodek nagrody), szlaków 5-HT łączących się z prążkowiec i hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH), powodujących aktywację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Badania potwierdzają, iż potencjał uzależniający psylocybiny jest bardzo niski lub praktycznie go nie ma. Istnieją badania, w których zawarto dane, iż psylocybina wykazuje właściwości w leczeniu zaburzeń związanych z używaniem substancji uznanych jako narkotyczne. Psylocybina sprawdzała się w badaniach polegających na wspomaganie zaprzestania palenia papierosów u pacjentów, którzy nie byli w stanie rzucić nałogu nikotynowego, stosując wcześniej inne metody leczenia.

W wybranych badaniach wykazano, iż leczenie psylocybiną było skuteczne. Szczególnie zachęcające były wyniki w przypadku stosowania jej jako terapii wspomagającej. W wielu badaniach kładziono nacisk na ocenę bezpieczeństwa oraz toksyczność psylocybiny. Badania te jednoznacznie wskazywały, że jest to substancja potencjalnie bezpieczna, a tym samym można ją rozważać jako alternatywę terapeutyczną do znanych już leków o działaniu przeciwdepresyjnym. Badania wykazały, że optymalne dawkowanie podczas jednej sesji to 25 mg. Badania z podawaniem psylocybiny przeprowadzano u pacjentów ze stwierdzoną depresją i stanami lękowymi oraz uzależnieniem od substancji psychoaktywnych. Pacjenci w większości przypadków byli oporni na co najmniej jedno w pełni przebyte leczenie lekiem przeciwdepresyjnym w maksymalnej dawce i odpowiednim czasie. Część badań wykazywała, iż chorzy nie wymagają codziennego zażywania psylocybiny, co stanowi różnicę w stosunku do innych

form leczenia. Wielu pacjentów osiągnęło utrzymującą się remisję objawową po zakończeniu dawkowania. Wydaje się, że określenie schematów leczenia, dawkowania oraz formy podania psylocybiny w warunkach klinicznych to kolejny krok w innych badaniach. Badania nad lekami psychodelicznymi wykazały zadowalające efekty u pacjentów z depresją, lękiem związanym z umieraniem, uzależnieniem od tytoniu i OCD.

Należy podkreślić, że reakcja na leki psychodeliczne nie jest przewidywalna. Podczas gdy w warunkach kontrolowanych większość pacjentów wykazuje zachęcające reakcje na leki psychodeliczne, w warunkach niekontrolowanych częściej doznają efektów niepożądanych. Wiadomo, iż odpowiedź na psylocybinę jest silnie skorelowana z dawką. Dodatkowo istotnymi elementami, które trzeba wziąć pod uwagę, są indywidualne cechy osobowości i aktualny stan psychiczny w momencie spożycia. Wystarczające dawki psylocybiny wywołują mistyczne, transcendentalne doświadczenia religijne lub duchowe: wgląd w postać „stworcy świata”, świadomość istnienia ostatecznej rzeczywistości, odczuwanie transcendencji osobistego ego. Część pacjentów relacjonuje poczucie połączenia się z kosmosem, przejście transformacyjnej śmierci i ponownego zmartwychwstania. Uważa się, że doświadczenie mistycznego przeżycia jest predykatorem pozytywnych wyników po ponad roku od spożycia substancji, która je wywołała.

W Centrum Badań nad Psychedelią i Świadomością w Johns Hopkins Bayview Medical Center prowadzono badania w leczeniu dużych epizodów depresji z wykorzystaniem psylocybiny, w randomizowanych badaniach klinicznych. Włączono do badań grupę 24 pacjentów. Do grupy pacjentów wymagających natychmiastowego leczenia włączono 13 pacjentów. Otrzymywali oni po 20 mg psylocybiny podczas pierwszej sesji i 30 mg podczas sesji drugiej. U 11 pacjentów opóźniono leczenie, włączając to samo dawkowanie jak w grupach bezpośrednich, odpowiednio w 11. i 12. tygodniu trwania badania. Utworzenie grupy opóźnionej umożliwiło porównanie dwóch skądinąd podobnych grup: jednej grupy badawczej z zakończoną sesją terapii psylocybinowej oraz drugiej – z nieukończoną sesją.

Do oceny badacze stosowali Skalę Oceny Depresji GRID-Hamiltona (GRID-HAMD). Za pomocą powyższej skali porównywali wpływ psylocybiny na grupę leczoną natychmiastowo z jej wpływem w grupie z opóźnionym dawkowaniem. Ustalono, że wyniki grupy leczonej z opóźnieniem nie zmieniły się znacząco w ciągu pierwszych 11 tygodni badania, jednak wyniki grupy, u której zastosowano leczenie natychmiastowe, poprawiły się znacząco po terapii psylocybiną, mierzone w piątym tygodniu po podaniu. Średnie wyniki GRID-HAMD tydzień po leczeniu psylocybiną i cztery tygodnie po leczeniu były znacząco niższe w grupie otrzymującej natychmiastową dawkę (8,0 w 1. tygodniu i 8,5 w 4. tygodniu) w porównaniu z grupą opóźnioną (23,8 w 5. tygodniu i 23,5 w 8. tygodniu, która nie była jeszcze poddawana leczeniu).

Różnicę w wynikach leczenia depresji pomiędzy obiema grupami badawczymi można jednoznacznie przypisać terapii psylocybiną. Wnioski te można dodatkowo

potwierdzić wtórnymi pomiarami wykorzystującymi Szybki Inwentarz Symptomatologii Depresyjnej-Self-Report (QIDS-SR). Stosując skalę oceny depresji QIDS-SR, odkryto, że poziom depresji spadł z 16,7 do 6,3 tydzień po leczeniu psylocybiną. Wnioski wynikające z badania wykazały, że u 71% uczestników zaobserwowano znaczną redukcję depresji, mierzoną jako ponad 50% redukcja wyniku w skali GRID-HAMD w 1. i 4. tygodniu po leczeniu, a u 58% i 54% uczestników stwierdzono remisję (GRID-HAMD < 7) odpowiednio po 1. i 13. tygodniu [8].

W badaniu przeprowadzonym w Imperial Clinical Research Facility Brytyjskiego Narodowego Instytutu Badań nad Zdrowiem (NIHR) psylocybinę porównywano z escitalopramem, lekiem z grupy SSRI. Badanie wykonano w warunkach podwójnie ślepej, randomizowanej próby. Ustalono brak istotnie statystycznej różnicy w przeciwdepresyjnym działaniu psylocybiny w stosunku do escitalopramu. W prowadzonym badaniu porównawczym obie substancje podawano badanym przez sześć tygodni, w postaci dwóch dawek 25 mg psylocybiny w odstępie trzech tygodni oraz codziennego escitalopramu. W badaniu tym użyto kwestionariusza QIDS-SR-16 jako metody oceny poziomu depresji u uczestnika. Skala wahała się od 0 do 27, przy czym wyższe liczby oznaczają wyższy poziom depresji. Badanie wykazało iż obie substancje prowadziły do obniżenia wyniku QIDS-SR-16. W grupie, w której stosowano psylocybinę, zaobserwowano redukcję o 8 ± 1 punkt, natomiast w grupie z escitalopramem zaobserwowano redukcję o 6 ± 1 punkt. W zestawieniu wyników różnica wyniosła 2 punkty.

Do badania zastosowano niezależnie kilka innych mierników depresji, takich jak Inwentarz Depresji Becka 1A (BDI-1A), 17-punktowa Skala Oceny Depresji Hamiltona (HAM-D-17) oraz Skala Oceny Depresji Montgomery'ego i Asberga (MADRS). Gdy zastosowano dodatkowe skale, badania wskazywały na psylocybinę w zestawieniu z escitalopramem jako skuteczniejszą substancję. Na podstawie badania ustalono, iż obie substancje obniżyły wskaźniki depresji w zastosowanych skalach [3].

Wnioski

Analiza wybranych czołowych prac naukowych dotyczących leczniczych właściwości psylocybiny w zakresie chorób afektywnych pozwala stwierdzić, że wzrosło zainteresowanie próbą wykorzystania psychodelików jako leków przeciwdepresyjnych. W prezentowanych w pracach randomizowanych badaniach klinicznych zauważa się potencjał działania przeciwdepresyjnego psychodelików. Wydaje się, iż poznany mechanizm działania na przekaźnictwo serotonergiczne, a w szczególności oddziaływanie na receptory 5HT-2A, uzasadnia działanie przeciwdepresyjne badanych substancji. Wielokrotnie psychodeliki stosowano jako próbę w terapii i łączono z klasycznymi lekami przyjętymi powszechnie jako podstawowe leczenie przeciwdepresyjne zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami EBM, co plasowało psylocybinę jako substancję wspomagającą leczenie chorób afektywnych. Istotne wydaje się porównanie działania psylocy-

biny jako leku głównego w stosunku do podstawowych leków przeciwdepresyjnych, jakimi są SSRI. W zestawieniu z escitalopramem psylocybina w zakresie badania za pomocą kwestionariusza QIDS-SR-16 wykazuje zbliżoną skuteczność. Jednak w zestawieniu z innymi skalami klinicznymi w zakresie oceny depresji wydaje się plasować jako substancja mająca przewagę. Dodatkowym atutem wydaje się być brak konieczności codziennego przyjmowania substancji. Interesująca i obiecująca jest próba zastosowania psylocybiny jako substancji wspomagającej leczenie u osób z problemami uzależnienia. Zarówno w pionierskich pracach naukowych XX wieku, jak i obecnych badaniach wykazano obiecujący wpływ psylocybiny we wspomaganie leczenia uzależnień nie tylko od substancji psychoaktywnych, lecz także od alkoholu.

Wydaje się, iż historyczny aspekt stosowania substancji o działaniu psychodelicznym, wykorzystywanych w wielu kulturach od wieków, daje powód do postawienia hipotezy, iż substancji tych używano jak naturalnych leków w zakresie wielu chorób psychicznych, których doświadczała ludzkość od zarania dziejów.

Piśmiennictwo

1. Beliveau V., Ganz M., Feng L., Ozenne B., Højgaard L., Fisher P.M., Svarer C., Greve D.N., Knudsen G.M. (2017) A high-resolution in vivo atlas of the human brain's serotonin system. *J. Neurosci* 37: 120–128.
2. Canal C.E. (2018) Serotonergic psychedelics: experimental approaches for assessing mechanisms of action; new psychoactive substances. Berlin/Heidelberg: Springer Science and Business Media LLC, Vol. 252, s. 227–260.
3. Carhart-Harris R., Giribaldi B., Watts R., Baker-Jones M., Murphy-Beiner A., Murphy R., Martell J., Blemings A., Erritzoe D., Nutt D. (2021) Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 384: 1402–1411.
4. Dyck E. (2005) Flashback: psychiatric experimentation with LSD in historical perspective. *Can J Psychiatry* 50: 381–388.
5. Griffiths R.R., Richards W.A., McCann U., Jesse R. (2006) Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology* 187: 268–283.
6. Halberstadt A.L., Geyer M.A. (2011) Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology* 61: 364–381.
7. Hendricks P.S., Johnson M.W., Griffiths R.R. (2015) Psilocybin, psychological distress, and suicidality. *J. Psychopharmacol* 29: 1041–1043.
8. Hofmann A. (2009) LSD, my problem child: reflections on sacred drugs, mysticism, and science. 4th ed. Santa Cruz: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS).
9. Johns Hopkins Center for Psychedelic & Consciousness Research: Publications. Available online: <https://hopkinspsychedelic.org/publications> (dostęp: 27.04.2021).
10. Johnson M.W., Griffiths R.R. (2017) Potential therapeutic effects of psilocybin.

11. Neurotherapeutics 14: 734–740.
12. Kargbo R.B. (2020) Psilocybin therapeutic research: the present and future paradigm. ACS Med Chem Lett 11: 399–402.
13. Nichols D.E. (2020) Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. J Antibiot 73: 679–686.
14. Zamaria J.A. (2016) A phenomenological examination of psilocybin and its positive and persisting aftereffects. NeuroQuantology 14.

Psilocybin as an alternative hope for patients with treatment-resistant depression: a review of selected scientific studies

Streszczenie. W XXI wieku narastającym problemem zdrowotnym w zakresie psychiatrii są choroby afektywne. Pomimo znacznego postępu medycyny i farmakoterapii w leczeniu zaburzeń depresyjnych u wielu pacjentów nie uzyskuje się wystarczającej poprawy, w szczególności w przypadku depresji lekoopornej. W perspektywie historycznej psychodeliki były stosowane w wielu kulturach na przestrzeni dziejów. Od wyizolowania psylocybiny w latach pięćdziesiątych do końca lat osiemdziesiątych dwudziestego wieku prowadzono badania w kierunku przydatności psylocybiny jako leku w zakresie chorób afektywnych oraz w leczeniu uzależnień. Z powodu polityki przeciwnarkotykowej i delegalizacji psychodelików umieszczono psylocybinę na liście substancji niebezpiecznych i nieprzydatnych medycynie. Spowodowało to zaniechanie obiecujących badań nad psylocybiną jako lekiem przeciwdepresyjnym. Współczesne badania nad psychodelikami zdają się potwierdzać przydatność psychodelików jako potencjalnego leku przeciwdepresyjnego.

Słowa kluczowe: psylocybina, depresja lekooporna, badania psychodeliczne, badania kliniczne, alternatywne terapie, zaburzenia nastroju

Abstract. In the 21st century, affective disorders are a growing health problem in psychiatry. Despite significant progress in medicine and pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders, many patients do not achieve sufficient improvement, especially in the case of drug-resistant depression. In the cultural aspect, psychedelics have been used in many cultures throughout history. From the isolation of psilocybin in the 1950s to the end of the 1980s, research was conducted on the usefulness of psilocybin as a drug in the field of affective disorders and the treatment of addictions. Due to anti-drug policy and the delegalization of psychedelics, psilocybin was placed on the list of dangerous and useless substances in medicine. This resulted in the abandonment of promising research on psilocybin as an antidepressant. Contemporary research on psychedelics seems to confirm the usefulness of psychedelics as a potential antidepressant.

Key words: Psilocybin, treatment-resistant depression, psychedelic research, clinical trials, alternative therapies, mood disorders

Problematyka chorób i zaburzeń psychicznych dzieci i młodzieży w Polsce

Sonia Łazarz^{1,2}, Bartosz Nadolski^{1,2},
Sławomir Biedrzycki^{1,2}, Aleksander Araszkiwicz²

Wstęp

Zdrowie psychiczne dzieci i młodzieży stanowi jedno z kluczowych zagadnień współczesnej medycyny oraz psychologii. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) „zdrowie psychiczne” to dobrostan, w którym jednostka jest w stanie realizować swoje możliwości, radzić sobie ze stresem życia codziennego, efektywnie pracować oraz wносить wkład w życie społeczności. Na dobrostan rozumiany jako całokształt wpływają jego składowe: dobrostan fizyczny, psychiczny oraz społeczny. Choroby i zaburzenia psychiczne wśród dzieci i młodzieży stają się rosnącym problemem społecznym, a ich negatywne skutki mają długofalowy wpływ na całe życie jednostki. W Polsce, podobnie jak na całym świecie, zaburzenia te dotyczą znacznej części młodego pokolenia, co stawia wyzwania zarówno przed systemem opieki zdrowotnej, jak i systemem edukacyjnym.

Celem publikacji jest omówienie problematyki zaburzeń psychicznych wśród dzieci i młodzieży w Polsce, wskazanie głównych czynników ryzyka, omówienie dostępnych metod diagnozy oraz leczenia, a także przedstawienie działań, które mogą przyczynić się do poprawy stanu zdrowia psychicznego młodszych pokoleń.

Epidemiologia zaburzeń psychicznych u dzieci i młodzieży w Polsce

Z danych statystycznych wynika, że zaburzenia psychiczne wśród dzieci i młodzieży stają się powszechnym problemem w krajach rozwiniętych. Badania wskazują, że około 20% dzieci i młodzieży doświadcza problemów psychicznych w okresie adolescencji, co sytuuje Polskę wśród krajów, w których problem ten jest szczególnie zauważalny. W badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych przez Ministerstwo Zdrowia wykazano, że najczęściej występujące zaburzenia to depresja, zaburzenia lękowe, zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zaburzenia odżywiania oraz coraz bardziej rosnący problem uzależnienia zarówno od substancji psychoaktywnych, jak i komputera, gier czy internetu.

¹ Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych im. dr. J. Bednarza w Świeciu

² Wydział Medyczny, Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Ważnym trendem w Polsce jest rosnąca liczba dzieci i młodzieży cierpiących na depresję i stany lękowe. W ciągu ostatnich dwóch dekad wskaźnik zachorowań na depresję wzrósł znacząco, co może być wynikiem zmieniającego się środowiska społecznego, rosnącej presji rówieśniczej oraz rozwoju technologii i mediów społecznościowych, które niejednokrotnie pogłębiają poczucie izolacji i niezadowolenia wśród młodych ludzi [1, 2].

Czynniki ryzyka zaburzeń psychicznych u dzieci i młodzieży

Problemy psychiczne u dzieci i młodzieży zależą od wielu czynników – biologicznych, środowiskowych, psychologicznych oraz ekonomicznych.

Czynniki biologiczne

Genetyka odgrywa istotną rolę w rozwoju zaburzeń psychicznych. Dzieci, których rodzice cierpią na zaburzenia psychiczne, są bardziej narażone na rozwój podobnych problemów. Badania wykazały powiązanie genetyczne w przypadku zaburzeń ze spektrum autyzmu, zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), choroby afektywnej dwubiegunowej, depresji oraz schizofrenii [3–5]. Do dziś nie udało się wyizolować pojedynczego genu odpowiedzialnego za wystąpienie chorób psychicznych.

Neuroprzekaźniki to substancje chemiczne, które odgrywają kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu mózgu. Ich głównym zadaniem jest umożliwienie komunikacji między neuronami. Przy prawidłowym funkcjonowaniu odpowiadają za myśli, emocje, pamięć i koncentrację. Do najważniejszych z nich należą dopamina, serotonina, noradrenalina i acetylocholina. Dopamina, nazywana neuroprzekaźnikiem nagrody, odpowiada za motywację, uczucie przyjemności oraz bierze udział w procesie uczenia się. Zaburzenia jej stężenia w mózgu mogą prowadzić do depresji i schizofrenii. Serotonina, potocznie nazywana „hormonem szczęścia”, odpowiada za regulację nastroju, stabilizację snu oraz warunkuje zachowania społeczne. Jej niedobór może prowadzić do depresji i zaburzeń lękowych. Noradrenalina, zwana „hormonem stresu”, reguluje reakcję organizmu na stres oraz wpływa na koncentrację i czujność. Zaburzenia w jej funkcjonowaniu mogą przyczyniać się do wystąpienia stanów lękowych i depresyjnych.

W przypadku ujawnienia się objawów chorobowych stosowane leki mają za zadanie przywrócić homeostazę neuroprzekaźników w mózgu.

Czynniki środowiskowe

Warunki, w jakich żyje dziecko, mają ogromny wpływ na jego zdrowie psychiczne. Stresory środowiskowe można podzielić na kilka grup: rodzinne, szkolne i rówieśnicze, związane ze stylem życia, w tym przyjmowane przez dziecko lub młodzież substancje psychoaktywne.

Do głównych stresorów rodzinnych dziecka zalicza się relacje rodzinne, takie jak brak stabilnej więzi emocjonalnej, zaniedbania przez rodziców podstawowych potrzeb dziecka lub jego nadmierna kontrola, rozwód, liczne konflikty rodzinne, agresja w rodzinie lub doświadczanie przez dziecko przemocy psychicznej czy fizycznej. Choroby psychiczne występujące u rodziców oraz ich niekorzystny przebieg mają negatywny wpływ na dziecko. Aktualnie ważnym aspektem w rozwoju zaburzeń psychicznych u dzieci i młodzieży jest doświadczanie przemocy rówieśniczej, odrzucenie społeczne, brak akceptacji w grupie rówieśniczej czy wciąż narastająca presja związana z nadmiernymi wymaganiami lub trudnościami związanymi z nauką [6].

Czynniki psychologiczne

Głównymi czynnikami psychologicznymi, predysponującymi lub chroniącymi przed występowaniem zaburzeń i chorób psychicznych, są czynniki osobowościowe. Osobowość to zestaw względnie stałych cech psychicznych i wzorców zachowań, które determinują sposób, w jaki dana osoba myśli, czuje i reaguje na otaczający ją świat. To unikalny dla każdej osoby sposób postrzegania rzeczywistości, podejmowania decyzji i nawiązywania relacji.

Jednak pewne cechy osobowości, takie jak neurotyczność (czyli skłonność do reagowania lękiem, obniżonym nastrojem), impulsywność, niska samoocena oraz perfekcjonizm, mogą znacznie obniżyć możliwości adaptacyjne jednostki i utrudniać przystosowanie się do wydarzeń stresujących. W miarę dorastania dzieci i młodzież wykształcają strategie radzenia sobie ze stresem. Jeśli środowisko, w którym wychowuje się i przebywa dziecko, jest stabilne i wspierające, to najprawdopodobniej wytworzy ono adaptacyjne mechanizmy radzenia sobie z sytuacjami stresowymi, takie jak rozwiązywanie problemów czy wykorzystywanie wsparcia społecznego. Natomiast dziecko wychowujące się w rodzinie niewspierającej, w której występują zaburzenia sfery psychicznej lub przeszłość kryminalna, może być narażone na destrukcyjne oddziaływanie środowiska. Może to prowadzić do wykształcenia nieadaptacyjnych mechanizmów radzenia sobie ze stresem, takich jak unikanie, tłumienie emocji, zachowania agresywne i destrukcyjne lub zwiększone ryzyko sięgania po używki.

Czynniki społeczne i kulturowe

Współczesny świat, rodzice, rówieśnicy mają wobec dzieci coraz większe oczekiwania i stawiają im coraz wyższe wymagania. Media społecznościowe, presja rówieśnicza i oczekiwania dotyczące osiągnięć akademickich czy sportowych prowadzą do wzrostu poziomu stresu, napięcia oraz niezadowolenia. W szczególności cyberprzemoc, o której coraz więcej się mówi, oraz wpływ mediów społecznościowych na samoocenę młodych ludzi stanowią istotny czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń psychicznych [7].

Zaburzenia psychiczne u dzieci i młodzieży – diagnoza i leczenie

Diagnoza zaburzeń psychicznych wśród dzieci i młodzieży jest procesem skomplikowanym, wymagającym zastosowania odpowiednich narzędzi diagnostycznych. W Polsce najczęściej stosowane są testy psychologiczne, obrazowe i laboratoryjne, a przede wszystkim wywiady z dzieckiem i jego rodziną oraz w skrajnych przypadkach obserwacja w warunkach oddziału psychiatrii dzieci i młodzieży w warunkach stacjonarnych. Psycholodzy dziecięcy i psychiatrzy dziecięcy odgrywają kluczową rolę w identyfikowaniu zaburzeń oraz ustalaniu planu leczenia.

Metody leczenia różnią się w zależności od rodzaju zaburzenia. W przypadku depresji, zaburzeń lękowych oraz ADHD najczęściej stosuje się terapie psychologiczne, takie jak terapia poznawczo-behawioralna, która pomaga dzieciom i młodzieży w radzeniu sobie z negatywnymi myślami i emocjami. W niektórych przypadkach konieczne jest także leczenie farmakologiczne, szczególnie w przypadku ciężkich zaburzeń depresyjnych lub lękowych, które nie ustępują w trakcie wdrożonej terapii [3, 5].

W Polsce jednak dostęp do specjalistycznej pomocy psychologicznej i psychiatrycznej pozostaje ograniczony. Ze względu na narastający brak lekarzy specjalistów, diagnostyka oraz leczenie dzieci wydłuża się, przez co osiągnięcie oczekiwanych rezultatów leczniczych jest coraz dłuższe i trudniejsze do uzyskania. Wciąż istnieje ponadto społeczne tabu dotyczące korzystania z pomocy psychologicznej, co utrudnia młodym ludziom i ich rodzinom szukanie wsparcia [8].

Jakie kroki podejmowane są w Polsce w celu poprawy świadomości dzieci i rodziców?

W odpowiedzi na rosnące potrzeby zdrowia psychicznego dzieci i młodzieży w Polsce podejmowane są różnorodne działania. Programy profilaktyczne przeprowadzane w szkołach mają na celu edukację na temat zdrowia psychicznego zarówno dzieci, jak i ich rodziców, stanowią ważny element zapobiegania zaburzeniom psychicznym. Cele realizacji tych programów to zwiększenie świadomości na temat depresji, zaburzeń lękowych czy samobójstw, a także redukcja stygmatyzacji osób z problemami psychicznymi [9].

Edukacja w szkołach

W Polsce w szkołach aktualnie prowadzonych jest kilka programów profilaktycznych. Wprowadzenie tych zajęć w szkołach ma ułatwić na wczesną interwencję u dzieci z zaburzeniami oraz usprawnić udzielenie im odpowiedniej, specjalistycznej pomocy. Programy takie uczą młodzież rozpoznawania wczesnych objawów depresji czy lęku, a także zachowań pomocnych w radzeniu sobie

z trudnymi emocjami [10]. Programy dostosowane są do wieku dzieci, i tak program „Przyjaciele Zippiego”, który skierowany jest do dzieci w wieku 5–7 lat, ma na celu uczyć dzieci radzenia sobie ze stresem i emocjami. Program „Pierwszej Pomocy Emocjonalnej”, skierowany jest do dzieci w wieku 8–12 lat. Program „Bezpieczna szkoła” ma przeciwdziałać agresji, przemocy oraz wykluczeniu społecznemu w szkole w celu zapobiegania podejmowanym przez dzieci próbom samobójczym [11].

Inicjatywy organizacji pozarządowych

W Polsce działają liczne organizacje pozarządowe, które oferują wsparcie dzieciom i młodzieży z problemami psychicznymi oraz ich rodzicom. Przykładem jest Fundacja Dajemy Dzieciom Siłę, która prowadzi programy pomocowe dla dzieci doświadczających przemocy oraz oferuje psychologiczną pomoc dla dzieci i młodzieży w kryzysie psychicznym.

Rola mediów i technologii w zdrowiu psychicznym dzieci i młodzieży

Współczesne technologie mają ogromny wpływ na zdrowie psychiczne dzieci i młodzieży. Media społecznościowe, które pierwotnie miały stanowić platformę do komunikacji i wyrażania siebie, bywają również czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu problemów psychicznych, takich jak depresja czy lęki. Wzrost liczby dzieci doświadczających cyberprzemocy i presji związanej z obrazami „idealnych” ciał w mediach społecznościowych stanowi nowe wyzwanie dla psychiatrów.

Z drugiej strony technologie mogą być znacznym wsparciem w leczeniu i terapii zaburzeń psychicznych. Istnieją aplikacje wspomagające terapię, jak Headspace, Calm (wspierające medytację i relaksację, pomagają zredukować stres), Moodpath, Daylio (służące do monitorowania nastroju i wczesnego wykrywania depresji) oraz MindShift CBT (wspomagające terapię poznawczo-behawioralną). W okresie COVID-19 w Polsce nastąpił rozwój leczenia oraz terapii w formie telemedycyny oraz e-terapii, które ułatwiły dostęp do lekarzy psychiatrów, psychologów oraz psychoterapeutów.

Rozwój technologii spowodował również powstanie gier terapeutycznych oraz wirtualnej rzeczywistości, które mają za zadanie uatrakcyjnić formy terapii oraz dostosować je do potrzeb małych pacjentów.

Wnioski

Problemy zdrowia psychicznego dzieci i młodzieży w Polsce i na świecie nadal wymagają pilnych i kompleksowych działań na różnych poziomach. W ocenie zespołów terapeutyczno-leczniczych należy przede wszystkim zadbać

o poprawę dostępności do pomocy specjalistycznej, w tym o zwiększenie liczby terapeutów, psychologów oraz psychiatrów dziecięcych. Ważne jest również dalsze wprowadzanie oraz poszerzanie programów edukacyjnych w szkołach, które mają za zadanie pomagać dzieciom i młodzieży w rozpoznawaniu problemów psychicznych oraz w poszukiwaniu wsparcia.

Piśmiennictwo

1. Barker G. et al. (2016) Adolescent mental health and social media: a review of the literature. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 29(1): 4–13.
2. Biederman J. et al. (2002) The influence of ADHD on depression in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 41(4): 485–493.
3. Bussing R. et al. (2018) Prevalence and correlates of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents in Poland: a national survey. *Int J Psychiatry Med* 54(1): 22–31.
4. Gatt J.M., Burton K.L., Williams L.M., Schofield P.R. (2015) Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res* 60: 1–13, doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.09.014
5. Kaczmarek L. et al. (2020) Psychological and psychiatric issues among children and adolescents in Poland: a review of epidemiological data. *Psychiatr Pol* 28(3): 124–130.
6. Kieling C. et al. (2011) Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. *Lancet* 378(9801): 1515–1525.
7. Müller M. et al. (2015) Mental health problems among Polish children and adolescents: a nationwide survey. *Psychol Med* 45(2): 385–393.
8. Polanska K. et al. (2019) The role of family dynamics in adolescent mental health in Poland. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 28(2): 175–183.
9. Rydell A.M. et al. (2018) Mental health in children and adolescents in Poland: a survey of prevalence and treatment needs. *J Child Psychol Psychiatry Journal of Child* 59(6): 599–607.
10. Stahl S.M. et al. (2006) Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the underdiagnosis of depression in children and adolescents: a review of the evidence. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 8(4): 238–243.
11. Zarrouf F.A. et al. (2009) Adolescent depression: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 70(7): 912–920.

The issue of mental illnesses and disorders among children and adolescents in Poland

Streszczenie. W publikacji podjęto próbę przybliżenia problematyki zaburzeń psychicznych u dzieci i młodzieży w Polsce na podstawie epidemiologii, czynników ryzyka, metod diagnozy oraz leczenia, a także działań podejmowanych w celu poprawy zdrowia psychicznego młodszych pokoleń. Zaburzenia psychiczne dzieci i młodzieży są rosnącym problemem, a najczęściej występują depresja, zaburzenia lękowe oraz ADHD. W pracy podkreślono znaczenie czynników biologicznych, środowiskowych oraz społecznych, które mają wpływ na rozwój zaburzeń. Omówiono również trudności w dostępie do pomocy specjalistycznej oraz zwrócono uwagę na rolę edukacji w szkołach w zakresie profilaktyki. W końcowej części pracy omówiono rosnące znaczenie technologii, mediów społecznościowych oraz terapii zdalnych w leczeniu problemów psychicznych młodzieży.

Słowa kluczowe: zdrowie psychiczne dzieci i młodzieży, kryzys zdrowia psychicznego, profilaktyka zaburzeń psychicznych, wsparcie psychologiczne w szkołach

Abstract. The article discusses the issue of mental disorders among children and adolescents in Poland, focusing on epidemiology, risk factors, diagnostic methods, treatment approaches, and actions taken to improve the mental health of younger generations. Mental disorders among children and adolescents are widespread, with the most common issues being depression, anxiety disorders, and ADHD. The article highlights the importance of biological, environmental, and social factors influencing the development of these disorders. It also addresses the difficulties in accessing specialized care and the role of school education in prevention programs. The article concludes by discussing the growing role of technology, social media, and remote therapy in addressing mental health problems among youth.

Key words: mental health of children and adolescents, mental health crisis, prevention of mental disorders, psychological support in schools

Sieć Stanu Domyślnego (DMN – Default Mode Network), jej rola i funkcje w kontekście współczesnej psychiatrii

Bartosz Nadolski^{1,2}, Sonia Łazarz^{1,2}, Sławomir Biedrzycki^{1,2},
Aleksander Araszkiewicz², Klaudia Łazarz^{1,2}

Wstęp

Sieć Stanu Domyślnego (Default Mode Network, DMN) jest jednym z najważniejszych układów neuronalnych w ludzkim mózgu, który został po raz pierwszy zidentyfikowany w badaniach neuroobrazowych przeprowadzonych na początku XXI wieku [18]. Badania te, głównie z wykorzystaniem funkcjonalnego obrazowania rezonansu magnetycznego (fMRI), wykazały, że DMN jest aktywna, gdy jednostka znajduje się w stanie spoczynku, nie wykonując zadań wymagających aktywności zewnętrznej uwagi [1]. Sieć ta wykazuje synchronizowaną aktywność w różnych regionach mózgu, które są odpowiedzialne za wyższe procesy poznawcze, takie jak autorefleksja, marzenia na jawie, planowanie przyszłości oraz przywoływanie wspomnień [4].

Od momentu odkrycia DMN stała się ona obiektem intensywnych badań naukowych, które pozwoliły na zgłębienie jej roli w rozwoju poznawczym, emocjonalnym i społecznym [5]. Poznanie mechanizmów, które stoją za aktywnością DMN, jest niezbędne do pełniejszego zrozumienia jej funkcji w zdrowym mózgu, a także jej roli w różnych zaburzeniach neurologicznych i psychiatrycznych [3]. W pracy szczegółowo omówiono strukturę i funkcję DMN oraz jej znaczenie kliniczne, w tym w kontekście takich chorób, jak depresja, schizofrenia czy choroba Alzheimera [4].

Struktura Sieci Stanu Domyślnego

Sieć Stanu Domyślnego składa się z kilku kluczowych regionów mózgu, które wykazują aktywność w synchronizacji, gdy osoba jest w stanie spoczynku [6]. Badania neuroobrazowe wykazały, że DMN obejmuje zarówno struktury korowe, jak i podkorowe, które są ze sobą połączone w sposób pozwalający na efektywną wymianę informacji [7].

Strukturę Sieci Stanu Domyślnego można podzielić na poszczególne elementy:

- korę przedczołową przysrodkową (mPFC – *medial prefrontal cortex*) – związaną z myśleniem o sobie, autorefleksją, oceną emocjonalną [17];
- zakręt tylny obręczy (PCC – *posterior cingulate cortex*) i przedklinek – kluczowe w procesach pamięci autobiograficznej, świadomości siebie i przetwarzaniu informacji wewnętrznych [10];

¹ Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych im. dr. J. Bednarza w Świeciu

² Wydział Medyczny, Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

- części kory ciemieniowej (ang. *inferior parietal lobule, angular gyrus*) – odpowiadają za integrację informacji sensorycznych i konceptualnych, przetwarzanie języka i empatię [20];
- hipokamp i przyhipokampalne struktury (szczególnie istotne w DMN przy aktywności pamięciowej) [12].

Kora przedczołowa przyśrodkowa (mPFC)

Kora przedczołowa przyśrodkowa odgrywa kluczową rolę w autorefleksji i myśleniu o sobie [17]. Jest odpowiedzialna za przetwarzanie informacji o własnych intencjach, wartościach i celach. Kiedy osoba angażuje się w refleksję nad sobą, myśli o swoich doświadczeniach lub planuje działania, aktywność w tej części mózgu jest szczególnie widoczna [5]. Kora przedczołowa przyśrodkowa ma również związek z procesami społecznymi, takimi jak zrozumienie intencji innych ludzi, co czyni ją niezbędną w kontekście interakcji społecznych.

Zakręt tylny obręczy (PCC)

Zakręt tylny obręczy (PCC) jest jednym z najważniejszych elementów DMN, ponieważ pełni funkcję integracyjną. Region ten jest zaangażowany w przetwarzanie informacji z różnych źródeł w mózgu, co pozwala na tworzenie mentalnych reprezentacji przestrzennych i czasowych [10]. PCC ma również kluczowe znaczenie w tworzeniu i przywoływaniu wspomnień autobiograficznych, co jest niezbędne do rozumienia siebie w kontekście przeszłości. Aktywność tego regionu jest również związana z tworzeniem planów na przyszłość i przewidywaniem przyszłych wydarzeń.

Kora ciemieniowa

Kora ciemieniowa, szczególnie w obrębie zakrętu ciemieniowego górnego, ma znaczenie w kontekście przestrzennym oraz w odniesieniu do organizowania czasowego przetwarzania informacji [11, 20]. Umożliwia m.in. tworzenie mentalnych map przestrzennych, które są wykorzystywane podczas wyobrażania sobie przyszłych działań czy przetwarzania informacji o otaczającym świecie. W połączeniu z innymi regionami DMN kora ciemieniowa umożliwia integrację informacji przestrzennych i czasowych, co jest niezbędne do planowania oraz rozwiązywania problemów.

Hipokamp

Hipokamp, który znajduje się powyżej zakrętu hipokampa, jest bezpośrednio związany z procesami pamięciowymi, w tym z pamięcią autobiograficzną [12]. Jego rola w DMN polega na tworzeniu i przechowywaniu wspomnień

o przeszłych wydarzeniach oraz przetwarzaniu informacji przestrzennych. Hipokamp jest również zaangażowany w przetwarzanie mentalnych reprezentacji, które pozwalają na przewidywanie przyszłych wydarzeń na podstawie wcześniejszych doświadczeń [18].

Funkcje Sieci Stanu Domyślnego

Funkcje DMN są związane z kilkoma kluczowymi aspektami poznania, które obejmują zarówno procesy pamięciowe, jak i wyższe procesy poznawcze [13]. Sieć ta odgrywa istotną rolę w przetwarzaniu informacji o sobie oraz w tworzeniu mentalnych reprezentacji, które pomagają jednostce w planowaniu przyszłych działań.

Autorefleksja i myślenie o sobie

Jedną z głównych funkcji DMN jest umożliwienie autorefleksji, czyli myślenia o sobie. Aktywność kory przedczołowej przyśrodkowej, będącej częścią tej sieci, jest szczególnie widoczna, gdy jednostka angażuje się w analizę swoich działań, motywacji i celów [17]. Dzięki aktywności tej sieci ludzie są w stanie analizować swoje przeszłe doświadczenia, wyciągać wnioski i przewidywać przyszłe działania. Badania wskazują, że zaburzenia aktywności DMN mogą prowadzić do problemów z tożsamością oraz z oceną własnych intencji [14, 19].

Przywoływanie wspomnień i planowanie przyszłości

DMN jest również kluczowa w procesie przywoływania wspomnień autobiograficznych. Aktywność hipokampa oraz zakrętu tylnego obręczy jest szczególnie widoczna, gdy jednostka angażuje się w mentalne przetwarzanie wspomnień z przeszłości. DMN umożliwia ponadto przewidywanie przyszłych wydarzeń i planowanie działań na podstawie wcześniejszych doświadczeń. Przykładami takich funkcji są marzenia na jawie, które są wynikiem pracy DMN w kontekście symulacji przyszłych wydarzeń [4].

Wyobrażenia i marzenia na jawie

Działalność DMN jest szczególnie widoczna podczas marzeń na jawie, czyli procesów myślenia o hipotetycznych sytuacjach, które nie mają związku z bieżącymi bodźcami. Aktywność ta pozwala na tworzenie mentalnych symulacji przyszłości, które są niezbędne w procesach twórczych oraz w rozwiązywaniu problemów [2, 7]. Dzięki DMN jednostki mogą wyobrażać sobie różne scenariusze i podejmować decyzje, które będą miały wpływ na ich przyszłe działania.

Zmiany w aktywności DMN w chorobach neurologicznych

Zmiany w aktywności DMN mają kluczowe znaczenie w kontekście różnych chorób neurologicznych i psychiatrycznych. W wielu przypadkach zmniejszona lub nadmierna aktywność DMN może wskazywać na obecność patologii w mózgu [3, 6, 14, 15, 19, 23].

Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera jest jednym z najlepszych przykładów, w którym zmiany w DMN są widoczne we wczesnych stadiach choroby. Zmniejszenie aktywności w regionach DMN, takich jak hipokamp, może prowadzić do trudności w przywoływaniu wspomnień oraz w organizowaniu działań opartych na wcześniejszych doświadczeniach. Zmiany te mogą być jednym z pierwszych objawów choroby, zanim pojawią się inne bardziej widoczne objawy, takie jak problemy z pamięcią czy zaburzenia orientacji [6, 13].

Depresja

W depresji DMN jest nadaktywna, szczególnie w regionach odpowiedzialnych za introspekcję i myślenie o negatywnych doświadczeniach. Zaburzenie synchronizacji w tej sieci może prowadzić do trudności w przejściu z jednego stanu mentalnego do innego, co skutkuje nasileniem objawów depresyjnych, takich jak nadmierne ruminacje czy myślenie o negatywnych wspomnieniach [14, 15, 19].

Zaburzenia schizofreniczne

W schizofrenii zmiany w synchronizacji aktywności DMN są związane z halucynacjami oraz zaburzeniami myślenia. Zaburzenia w integracji informacji w obrębie DMN mogą prowadzić do trudności w przetwarzaniu bodźców z otoczenia oraz w organizowaniu myśli, co prowadzi do dezorganizacji myślenia charakterystycznej dla schizofrenii [3, 23].

Badania nad DMN mają także istotne znaczenie w kontekście edukacji i rozwoju poznawczego [20]. Zrozumienie, jak DMN wpływa na koncentrację, pamięć oraz zdolność do planowania i rozwiązywania problemów, może pomóc w opracowaniu nowych metod nauczania oraz terapii. Dzięki temu naukowcy mogą opracować strategie, które pomagają w optymalizacji procesów poznawczych u dzieci, młodzieży i dorosłych.

Zastosowania praktyczne i przyszłe kierunki badań

Dzięki nowoczesnym technologiom neuroobrazowym, takim jak fMRI, możliwe jest coraz dokładniejsze badanie aktywności DMN i jej roli w różnych stanach psychicznych [9, 21]. Prace badawcze w przyszłości powinny skupić się na kilku kluczowych aspektach DMN, w tym na:

- lepszym zrozumieniu relacji między DMN a innymi sieciami mózgowymi – DMN nie funkcjonuje w izolacji, ale współpracuje z innymi sieciami, takimi jak sieć uwagi (*saliency network*) czy sieć wykonawcza (*executive control network*) [20]. Lepsze zrozumienie interakcji między tymi sieciami może dostarczyć nowych informacji na temat funkcjonowania mózgu;
- opracowaniu nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych – zaburzenia aktywności DMN są związane z wieloma chorobami neurologicznymi i psychiatrycznymi, dlatego przyszłe badania mogą doprowadzić do opracowania nowych metod diagnostycznych [22]. Możliwe jest również wykorzystanie metod stymulacji mózgu, takich jak przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) lub przezczaszkowa stymulacja prądem stałym (tDCS), do modulowania aktywności DMN w celach terapeutycznych;
- analizie wpływu technologii cyfrowych na aktywność DMN – współczesne technologie, takie jak media społecznościowe i gry komputerowe, mogą wpływać na sposób, w jaki funkcjonuje DMN [16, 23]. Badania nad wpływem intensywnego korzystania z urządzeń cyfrowych na aktywność DMN mogą pomóc w zrozumieniu ich wpływu na procesy poznawcze i zdrowie psychiczne.

W przyszłości rozwój badań nad DMN może doprowadzić do jeszcze większego zrozumienia ludzkiego umysłu, a także do opracowania nowych strategii terapeutycznych dla osób z zaburzeniami neurologicznymi i psychicznymi.

Podsumowanie

Sieć Stanu Domyślnego (DMN) to jedna z najważniejszych sieci mózgowych, odpowiedzialna za wiele kluczowych procesów poznawczych, takich jak autorefleksja, myślenie o przyszłości, marzenia na jawie oraz przetwarzanie pamięci autobiograficznej [24]. Składa się z wielu obszarów mózgu, w tym kory przedczołowej przysrodkowej, zakrętu tylnego obręczy, kory ciemieniowej i hipokampa.

DMN jest szczególnie istotna w kontekście zdrowia psychicznego, ponieważ zmiany w jej aktywności są związane z wieloma zaburzeniami, takimi jak depresja, schizofrenia czy choroba Alzheimera. Zrozumienie mechanizmów działania DMN może prowadzić do opracowania nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych, które pomogą w leczeniu zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych.

Współczesne technologie neuroobrazowe, takie jak fMRI, pozwalają coraz lepiej badać DMN i jej rolę w funkcjonowaniu mózgu [9, 21]. Przyszłe badania mogą dostarczyć nowych informacji na temat interakcji DMN z innymi sieciami neuronalnymi oraz wpływu czynników środowiskowych na jej aktywność [22].

DMN pozostaje kluczowym obszarem badań w neurobiologii poznawczej i klinicznej, a jej dalsze badania mogą znacząco wpłynąć na rozwój neuropsychologii oraz psychiatrii [16, 23].

Piśmiennictwo

1. Andrews-Hanna J.R. (2012) The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *Neuroscientist* 18(3): 251–270.
2. Andrews-Hanna J.R., Smallwood J., Spreng R.N. (2014) The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Ann N Y Acad Sci* 1316(1): 29–52.
3. Broyd S.J., Demanuele C., Debener S., Helps S.K., James C.J., Sonuga-Barke E.J. (2009) Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 33(3): 279–296.
4. Buckner R.L., Andrews-Hanna J.R., Schacter D.L. (2008) The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124(1): 1–38.
5. Buckner R.L., Carroll D.C. (2007) Self-projection and the brain. *Trends Cogn Sci* 11(2): 49–57.
6. Buckner R.L., Sepulcre J., Talukdar T., Krienen F.M., Liu H., Hedden T., Johnson K.A. (2009) Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci* 29(6): 1860–1873.
7. Christoff K., Irving Z.C., Fox K.C.R., Spreng R.N., Andrews-Hanna J.R. (2016) Mind-wandering as spontaneous thought: a dynamic framework. *Nat Rev Neurosci* 17(11): 718–731.
8. Damoiseaux J.S., Beckmann C.F., Arigita E.J., Barkhof F., Scheltens P., Stam C.J., Rombouts S.A. (2008) Reduced resting-state brain activity in the 'default network' in normal aging. *Cerebral Cortex* 18(8): 1856–1864.
9. Fox M.D., Snyder A.Z., Vincent J.L., Corbetta M., Van Essen D.C., Raichle M.E. (2005) The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(27): 9673–9678.
10. Fransson P. (2005) Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp* 26(1): 15–29.
11. Greicius M.D., Krasnow B., Reiss A.L., Menon, V. (2003) Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(1): 253–258.

12. Gusnard D.A., Raichle M.E. (2001) Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2(10): 685–694.
13. Hafkemeijer A., van der Grond J., Rombouts S.A.R.B. (2012) Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1822(3): 431–441.
14. Hamilton J.P., Farmer M., Fogelman P., Gotlib I.H. (2015) Depressive rumination, the default-mode network, and the dark matter of clinical neuroscience. *Biol Psychiatry* 78(4): 224–230.
15. Mak L.E., Minuzzi L., MacQueen G., Hall G., Kennedy S.H., Milev R. (2017) Default mode network in major depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 208: 560–566.
16. Menon V. (2023) 20 years of the default mode network: a review and synthesis. *Neuron* 109(1): 1–18.
17. Northoff G., Heinzl A., de Greck M., Bermpohl F., Dobrowolny H., Panksepp J. (2006) Self-referential processing in our brain: a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage* 31(1): 440–457.
18. Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard D.A., Shulman G.L. (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(2): 676–682.
19. Sheline Y.I., Barch D.M., Price J.L., Rundle M.M., Vaishnavi S.N., Snyder A.Z., Raichle M.E. (2009) The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(6): 1942–1947.
20. Spreng R.N., Stevens W.D., Chamberlain J.P., Gilmore A.W., Schacter D.L. (2010) Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *Neuroimage* 53(1): 303–317.
21. Uddin L.Q., Kelly A.M.C., Biswal B.B., Castellanos F.X., Milham M.P. (2009) Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. *Hum Brain Mapp* 30(2): 625–637.
22. Whitfield-Gabrieli S., Ford J.M. (2012) Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 8: 49–76.
23. Whitfield-Gabrieli S., Thermenos H.W., Milanovic S., Tsuang M.T., Faraone S.V., McCarley R.W., Seidman L.J. (2009) Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(4): 1279–1284.
24. Wiggins J.L., Peltier S.J., Ashinoff S., Weng S.J., Carrasco M., Welsh R.C., Lord C. (2011) Using a self-organizing map algorithm to detect age-related changes in functional connectivity during rest in autism spectrum disorders. *Brain Connect* 1(3): 274–284.

The default mode network (DMN): its role and functions in the context of contemporary psychiatry

Streszczenie. Sieć Stanu Domyślnego (DMN) jest kluczowym układem neuronalnym w ludzkim mózgu, odpowiedzialnym za procesy poznawcze, takie jak autorefleksja, myślenie o przyszłości, marzenia na jawie oraz pamięć autobiograficzna. DMN obejmuje obszary mózgu, takie jak kora przedczołowa przyśrodkowa, zakręt tylny obręczy, kora ciemieniowa i hipokamp, które wykazują synchronizowaną aktywność w stanie spoczynku. Sieć ta odgrywa istotną rolę w przetwarzaniu informacji o sobie oraz w planowaniu przyszłych działań. Zaburzenia aktywności DMN są związane z wieloma chorobami neurologicznymi i psychiatrycznymi, takimi jak depresja, schizofrenia czy choroba Alzheimera. Prawdopodobnie w depresji nadmierna aktywność DMN prowadzi do ruminacji, a w schizofrenii zaburzenia synchronizacji mogą wywołać halucynacje i dezorganizację myślenia. Zrozumienie mechanizmów działania DMN jest kluczowe dla opracowania nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Badania nad DMN, wspierane przez nowoczesne technologie neuroobrazowe, umożliwiają coraz lepsze zrozumienie tej sieci oraz jej interakcji z innymi sieciami mózgowymi. W przyszłości dalsze badania mogą przyczynić się do rozwoju nowych terapii oraz dostarczyć nowych informacji na temat wpływu czynników środowiskowych na aktywność DMN, co może mieć istotne znaczenie w leczeniu zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych.

Słowa kluczowe: Sieć Stanu Domyślnego, sieci mózgowie, psychiatria, neuroobrazowanie, zaburzenia psychiczne, przetwarzanie autoreferencyjne

Abstract. The default mode network (DMN) is a key neural system in the human brain responsible for cognitive processes such as self-reflection, future thinking, daydreaming, and autobiographical memory. The DMN includes brain regions such as the medial prefrontal cortex, posterior cingulate cortex, parietal cortex, and hippocampus, which exhibit synchronized activity in the resting state. This network plays an important role in processing information about the self and in planning future actions. Dysfunctions in DMN activity are associated with many neurological and psychiatric diseases, such as depression, schizophrenia, and Alzheimer's disease. It is likely that in depression, excessive DMN activity leads to rumination, while in schizophrenia, disturbances in synchronization can lead to hallucinations and disorganized thinking. Understanding the mechanisms of DMN operation is crucial for developing new diagnostic and therapeutic methods. Research on the DMN, supported by modern neuroimaging technologies, allows for an increasingly better understanding of this network and its interactions with other brain networks. In the future, further research may contribute to the development of new therapies and provide new information on the influence of environmental factors on DMN activity, which may be important in the treatment of neurological and psychiatric disorders.

Key words: Default Mode Network, brain networks, psychiatry, neuroimaging, mental disorders, self-referential processing

Penetrujące urazy czaszkowo-mózgowe

Marek Harat^{1,2}, Marcin Birski², Dariusz Paczkowski³

Wstęp

Penetrujący uraz czaszkowo-mózgowy definiowany jest jako wniknięcie ciała obcego do jamy czaszki. Oznacza to, że może być on spowodowany każdym ciałem obcym (najczęściej pociskiem) mającym wystarczająco dużą energię, aby przełamać opór stawiany przez kości czaszki. Urazy te należą do grupy otwartych urazów czaszkowo-mózgowych, w których dochodzi do połączenia przestrzeni wewnątrzoponowej ze środowiskiem zewnętrznym [45]. Obrażenia takie często kojarzą się z ranami postrzałowymi, ale w praktyce klinicznej często dotyczy to innych mechanizmów, gdy urazy powstały w wyniku wypadków komunikacyjnych, w pracy czy podczas uprawiania sportu [6, 45]. W krajach rozwiniętych broń palna stanowi drugą przyczynę drążących urazów twarzowo-mózgowych i ustępuje tylko wypadkom komunikacyjnym [55]. Jest to z pewnością związane z coraz większą dostępnością osób cywilnych do tego typu broni. W Polsce rany postrzałowe najczęściej powstają u osób cywilnych w wyniku działalności przestępczej, na skutek prób samobójczych lub wypadków z nieprawidłowym obchodzeniem się z bronią. W ostatnich latach także w naszym kraju obserwuje się wzrost liczby cywilnych ran postrzałowych [45]. Opracowując obrażenia postrzałowe zwykle rozdziela się je na te powstałe podczas konfliktów zbrojnych oraz te powstałe w innych okolicznościach. Porównując te dwa rodzaje postrzałów, można zauważyć różnice w rodzajach ran i ciężkości przebiegu podczas leczenia. Najprawdopodobniej jedną z przyczyn tych różnic jest prędkość wylotowa pocisków z różnych rodzajów broni [23]. Prędkość wylotowa pocisku z broni ręcznej używanej w wojsku przekracza zwykle 760 m/s, natomiast w przypadku broni ręcznej dostępnej w środowisku cywilnym zwykle mieści się w granicach 250–430 m/s [17, 24]. Z tego też powodu rany postrzałowe często dzieli się na te wywołane pociskami o dużej i niskiej prędkości wylotowej [46, 51]. Najważniejsza jest jednak prędkość pocisku w chwili uderzenia, która jest mniejsza od prędkości wylotowej i zależy od wielu czynników, głównie: odległości i przeszkód, przez które musiał przejść pocisk (np. ubranie, hełm). Pocisk powoduje zniszczenia tkanek poprzez przekazanie im swojej energii. Skala tych obrażeń jest wprost proporcjonalna do ilości energii przekazanej tkankom przez przemieszczający się pocisk. Można to wyrazić następującym wzorem [23, 26]:

¹ Wydział Medyczny, Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

² Klinika Neurochirurgii 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy

³ Oddział Neurochirurgii Dziecięcej, Wojewódzki Szpital Dziecięcy w Bydgoszczy

$$E_{kin} = 1/2 M (V_{wejścia}^2 - V_{wyjścia}^2),$$

E_{kin} – energia kinetyczna przekazana tkankom przez pocisk,

M – masa pocisku,

$V_{wejścia}$ – prędkość pocisku w momencie zetknięcia się z tkankami,

$V_{wyjścia}$ – prędkość pocisku po przejściu przez tkanki.

Wynika z tego, że w postrzałach ślepych cała energia pocisku jest przekazywana tkankom, powodując proporcjonalne do tej energii spustoszenia. Pocisk, który zmienia swój kształt lub zostaje rozerwany na fragmenty, zwiększa opór w trakcie przechodzenia przez tkanki, a także przekazuje im więcej energii, powodując większe obrażenia [31, 48].

Mechanizm działania uszkodzającego na mózg

Swoją energię pocisk przekazuje w różnoraki sposób. Przemierzając się przez tkanki, powoduje ich bezpośrednie uszkodzenia. W niektórych przypadkach dochodzi do zmiany kierunku lotu pocisku w momencie zetknięcia się z kością (tzw. rykoszet), co często dodatkowo zwiększa obrażenia. Pocisk także, mając dużą energię, może powodować przemieszczenie do jamy czaszki fragmentów kości (tzw. pociski wtórne) o mniejszej energii, co również powoduje dodatkowe uszkodzenia tkanki mózgowej, stwarza większe ryzyko uszkodzenia naczyń i powstania ognisk zakażenia nawet poza kanałem postrzałowym [26, 31, 45]. Zjawisko pocisków wtórnych ma znaczenie także w patogenezie postrzałów stycznych. Jeżeli pocisk trafia w czaszkę pod kątem, że odbija się od niej na zewnątrz, mimo że sam bezpośrednio nie uszkodza mózgu, może powodować powstanie odłamów kostnych, które przemierzając się do wnętrza czaszki, powodują uszkodzenia mózgu i naczyń [6, 45]. Pocisk, przechodząc przez tkankę mózgową, wywiera przed sobą bardzo duże ciśnienie, co jest drugim mechanizmem uszkodzającym. Kolejnym mechanizmem niszczącym jest fala uderzeniowa. Fala ta rozchodzi się sferycznie z punktu uderzenia przez pocisk. Innym mechanizmem niszczącym tkanki, spowodowanym postrzałem, są fale ciśnienia przenoszące energię kinetyczną. Energia kinetyczna poruszającego się pocisku przenosi się na tkanki ruchem falowym o kierunku prostopadłym do toru pocisku [45]. Bezpośrednio po przejściu pocisku przez tkanki na krótko za nim powstaje tzw. czasowa jama pulsacyjna, swą średnicą przewyższająca kilkakrotnie średnicę pocisku. Powoduje początkowo nagły wzrost ciśnienia, rozsuwając tkanki na boki, a następnie jego spadek poniżej wartości prawidłowej i ruch tkanek w kierunku przeciwnym. Ta zmiana ciśnienia ma silny efekt rozrywający tkanki i jest odpowiedzialna za obrażenia powstałe z dala od kanału postrzałowego [9, 26, 31, 45]. W tym mechanizmie może dojść do zaburzenia funkcji, a nawet stłuczenia pnia mózgu, które są odpowiedzialne za nagłą utratę przytomności, bradykardię z hypotensją i zatrzymanie oddechu, nawet u pacjentów z kanałem postrzałowym znacznie oddalonym od pnia mózgu [2, 9]. Drażącym urazom głowy towarzyszą zwykle stłu-

czenia mózgu. Powstają one najczęściej w okolicy rany wlotowej [57] oraz po przeciwnej stronie czaszki w mechanizmie *country coup* [17, 22, 31]. Obrażenia te zwiększają znacząco ryzyko powikłań i zgonu. Ryzyko zgonu wzrasta szczególnie, gdy ich ilość przekracza 20% normalnej objętości mózgu [49]. Mogą one być w odległym okresie przyczyną padaczki, ropni oraz zaburzeń psychicznych [23]. Kanał powstały po przejściu pocisku wypełniają: krew, tkanki martwicze, fragmenty tkanek miękkich głowy, kości i dlatego rany te należy traktować jako pierwotnie zakażone [23], pomimo faktu, że sam pocisk z powodu wysokiej temperatury jest zwykle jałowy [59]. W okresie 2–5 minut po urazie dochodzi do znacznego wzrostu ciśnienia śródczaszkowego (średnio 47 mm Hg) [15]. Do wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego przyczynia się zwiększenie objętości łożyska naczyniowego w wyniku porażenia autoregulacji naczyń [59]. Na skutek wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego podnosi się także odruchowo ciśnienie systemowe jako reakcja odruchowa, a jego obniżenie jest czynnikiem źle rokującym [23,57]. U pacjentów po postrzałach może dojść do spadku rzutu serca [22, 33] i w wyniku tego spadku perfuzji w obrębie mózgu i jego niedokrwienia. Powoduje to zmianę metabolizmu tlenowego na beztlenowy, a w konsekwencji wzrost stężenia kwasu mlekowego w tkance mózgu [15]. Dodatkowym czynnikiem nasilającym uszkodzenia mózgu jest skurcz naczyń mózgowych. W badaniach z użyciem ultrasonografii przezczaszkowej wykazano, że skurcz naczyniowy w postrzałach drażących mózgowiczaszki występuje u 42,4% pacjentów w ciągu 1 miesiąca po postrzale. W przypadkach pacjentów, u których stwierdzono cechy krwawienia podpajęczynówkowego w badaniu CT głowy wykonanym bezpośrednio po postrzale występuje on w każdym przypadku [32]. Wszystkie te zmiany powodują powstanie obrażeń wtórnych pogłębiających uszkodzenie mózgu. Dodatkowe powikłania często występujące po postrzałach pogarszające rokowanie to: duża utrata krwi z uszkodzonych naczyń, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) [22].

Z powyższych rozważań wynika, że w postrzałach jako urazach spowodowanych ciałem o wysokiej energii o obrażeniach decydują głębokość penetracji oraz fala uderzeniowa rozchodząca się w tkance mózgowej. Obrażenia zależą więc nie tylko od bezpośrednio uszkodzonych przez pocisk tkanek, ale także od fali uderzeniowej i ruchu pulsacyjnego spowodowanego przejściem pocisku [45]. Dotyczy to pocisków o prędkości około 760 m/s (broń wojskowa, broń myśliwska). W przypadkach postrzałów z pocisków o mniejszej prędkości ≤ 250 m/s (większość pistoletów i rewolwerów) obrażenia powstają wskutek rozrywania i miażdżenia tkanki mózgowej, tworząc kanał o szerokości nieco większej niż średnica pocisku [22]. Inaczej sprawa wygląda w przypadku urazów penetrujących, spowodowanych ciałami o niskiej energii np. nóż, pręt. W urazach tych główną rolę odgrywają głębokość i średnica ciała penetrującego, skutki zależą więc bezpośrednio od uszkodzonych struktur mózgu [10, 15, 16, 45].

Anatomiczne elementy ran postrzałowych głowy [45]:

- 1) rana wlotowa,
- 2) obrażenia kości czaszki (wokół miejsca wejścia pocisku lub oddalone od niego, np. strop oczodołu) [19, 57],
- 3) perforacja opony twardej z ewentualnym uszkodzeniem naczyń oponowych,
- 4) obrażenia tkanki nerwowej:
 - bezpośrednio wytworzone przez penetrujące ciało obce,
 - pośrednio wywołane falą uderzeniową,
- 5) uszkodzenie naczyń mózgowych,
- 6) rana wylotowa (nie występuje w każdym przypadku).

Dokładne oględziny miejsca postrzału mogą wnieść bardzo wiele informacji co do orientacyjnej odległości, z jakiej strzał był oddany [59], co jest często bardzo ważne w kontekście dalszego postępowania prokuratorskiego. Rana wlotowa jest zwykle większa od wylotowej, lecz należy pamiętać, że nie jest to reguła. Pęknięcia powstałe w wyniku penetracji pocisku przez czaszkę w 75% wykraczają poza ranę wlotową i wylotową [19], co jest spowodowane ogromną energią kinetyczną przenoszoną przez pocisk przelatujący przez zamkniętą puszkę, jaką jest jama czaszki. Pęknięcia odległe dotyczą najczęściej cienkich kości, głównie stropu oczodołu i zatok przynosowych, obrażenia te mogą prowadzić do płynotoku nosowego [17]. W przypadku ran postrzałowych nie bez znaczenia pozostaje rodzaj materiału, z którego jest zbudowany pocisk. Pociski z miękkiego materiału (głównie pociski stosowane przez ludność cywilną) mogą ulegać znacznym odkształceniom na kościach czaszki, a tym samym być przyczyną jej większych uszkodzeń. Niektóre metale poprzez zachodzące w nich zmiany elektrolitowe mogą powodować dodatkowe uszkodzenia mózgu [59]. Ma to szczególne znaczenie w przypadkach, gdy pocisk zlokalizowany jest w miejscach trudno dostępnych, a jego usunięcie jest bardzo ryzykowne podczas operacji. Uszkodzenia takie mogą w późniejszym okresie prowadzić do powstania, np. ogniska padaczkorodnego. Penetrujące obrażenia głowy, spowodowane odłamkami granatów czy bomb mogą z powodu swojej wielkości, częściej niż pocisk, wprowadzić do jamy czaszki ciała obce (włosy, fragmenty okrycia), co wiąże się z większym ryzykiem zakażenia [59].

Mechanizm śmierci

Wydaje się, że do zgonu u pacjentów z nadnamiotowymi ranami postrzałowymi głowy dochodzi na skutek wklinowania migdałków mózdzku w otwór potyliczny wielki i uciśnięcia rdzenia przedłużonego. Freytag postuluje także, że osiowe, przejściowe zniekształcenie pnia mózgu w wyniku nadnamiotowego wzrostu ciśnienia może powodować paraliż ośrodka oddechowego prowadzący do śmierci [19, 57]. Kaufman i wsp. ocenili, że 71% ofiar śmiertelnych postrzałów umiera na miejscu zdarzenia, kolejne 14% w ciągu 5 godzin, a tylko 2%

przeżywa dłużej niż 48 godzin [57]. Fraytag na podstawie swoich obserwacji ocenił, że 63% ofiar śmiertelnych nie żyje w momencie przywiezienia do szpitala, kolejne 27% umiera w ciągu 24 godzin, a 10% przeżywa dłużej niż 1 dobę [19].

Ocena kliniczna pacjentów z ranami postrzałowymi

W latach 60. XX wieku McNealy i Plum ustalili 4 neurologiczne kryteria w ocenie pacjentów po postrzałach [40]. Carey używał tych kryteriów podczas wojny w Wietnamie i stwierdził ich przydatność jako wykładników rokowniczych [11, 12]. Obecnie skala GCS (*Glasgow Coma Scale*) wyparła system opracowany przez McNealy'ego i Pluma [54], w której oceniany jest poziom świadomości, odpowiedź ruchowa oraz stan źrenic jako najlepsze wykładniki rokownicze, bowiem one oceniają funkcje pnia mózgu, w tym jego układu siatkowatego. Istnieją natomiast kontrowersje, która z ocen stanu pacjenta lepiej odzwierciedla rokowanie: czy bezpośrednio po postrzale czy też po resuscytacji [57]. Graham i wsp. uważają, że najlepszym wykładnikiem rokowniczym jest ocena pacjentów w GCS bezpośrednio po resuscytacji [21], natomiast Aldrich i wsp. twierdzą, że lepsza jest ocena bezpośrednio po urazie [1].

Poziom świadomości

Goodman i Kalsbeck użyli 3-stopniowej skali oceny świadomości. Ocenili oni, że u pacjentów splątanych śmiertelność wynosiła 0%, reagujących z deficytami – 60% oraz w śpiączce – 100% bez względu na rodzaj terapii [20, 57]. Inni badacze stosujący również skale 4- i 5-stopniowe potwierdzili, że szanse na przeżycie maleją u pacjentów z uciskiem pnia mózgu, wyrażającym się zaburzeniami świadomości [3, 8, 25, 27, 38, 46, 50, 57, 58].

Ocena odpowiedzi ruchowej

Zgodnie z obserwacjami wielu autorów bardzo złym rokowaniem obarczeni są pacjenci z cechami odkorowania, odmóżdżenia lub bez reakcji na bodźce bólowe – 95% śmiertelności [57]. Jednak Miner i wsp. opisali przypadki dwójki dzieci z postawą odmóżdzeniową, które przeżyły ze średnio nasilonym kalectwem, co pozwala wysnuć podejrzenie, że w przypadku dzieci kryteria te nie zawsze wiążą się ze złym rokowaniem.

Ocena źrenic

Wydaje się, że ocena źrenic nie jest tak wiarygodna jak ocena świadomości i odpowiedzi ruchowej [57]. Potwierdzają to obserwacje Byrnes i wsp., którzy zaobserwowali, że 20% pacjentów w śpiączce miała prawidłowe źrenice [8, 57]. Podobnego zdania są Hubschmann i wsp. którzy uważają, że obserwacja źrenic nie wnosi żadnych prognostycznych wskazówek [21]. Suddaby i wsp. twierdzą,

że asymetria źrenic nie zawsze wiąże się ze złym rokowaniem, ale poszerzone lub średniej wielkości niereagujące na światło źrenice są zapowiedzią zgonu [53]. Trzeba pamiętać, że nierówne źrenice lub brak ich reakcji na światło mogą być także spowodowane uszkodzeniem gałki ocznej, nerwów wzrokowych lub okołoruchowych [21]. Musimy pamiętać, że istnieje grupa ludzi, którzy mają fizjologicznie asymetryczne źrenice.

Diagnostyka obrazowa w urazach penetrujących

Znaczny rozwój diagnostyki radiologicznej spowodował, że obecnie łatwiej określić powstałe podczas postrzału obrażenia wewnątrzczaszkowe, co ułatwia podjęcie decyzji o sposobie leczenia. Do najczęściej wykorzystywanych badań obrazowych zalicza się zdjęcie rentgenowskie czaszki, angiografię naczyń wewnątrzczaszkowych i tomografię komputerową. Badanie radiologiczne czaszki daje wskazówki do określenia toru pocisku, często uwidacznia penetrujące wraz z pociskiem odłamy kostne, rozległość złamań, ewentualne rozejście się szwów, obecność powietrza w jamie czaszki bądź płynu w zatokach obocznych nosa [57]. Obecnie zdjęcie radiologiczne traci na znaczeniu z powodu coraz szerzej dostępnej tomografii komputerowej, która wnosi znacznie więcej informacji. Angiografia naczyń wewnątrzczaszkowych pozwala głównie na wykrycie tętniaków i pseudotętniaków pourazowych oraz zakrzepów w dużych naczyniach. Nagłe pogorszenie stanu chorego jest wskazaniem do angiografii z powodu możliwości krwawienia z pourazowej malformacji naczyniowej [46, 57]. Levy i wsp. twierdzą, że u ok. 1% pacjentów z ranami postrzałowymi występują urazowe pseudotętniaki, a liczba ta wzrasta do 3,2%, gdy w badaniu tomografii komputerowej stwierdzono krwawienie podpajęczynówkowe [57]. Według Benzela i wsp. w przypadkach, gdy trajektoria pocisku przechodzi przez okolice szczeliny Sylviusza, angiografia jest wskazana z powodu możliwości wykrycia późnych pseudotętniaków pourazowych, wymagających zaklipsisowania oraz rozwarstwienia tętnic lub ich zakrzepicy, które mogą być leczone za pomocą by-passów [3]. Carey uważa także, że arteriografię powinno się rozważyć także w sytuacjach, gdy pocisk przechodzi przez środkową część kości skroniowej, ponieważ możliwe jest wówczas uszkodzenie tętnicy szyjnej wewnętrznej [57]. Obecnie klasyczna angiografia jest stopniowo wypierana przez badanie Angio-CT głowy. Badaniem obecnie wnoszącym najwięcej informacji w przypadku ran postrzałowych jest tomografia komputerowa. Pozwala ona na wykrycie złamań czaszki, krwawień wewnątrzczaszkowych, obrzęku mózgu, efektu masy, wielkości zbiorników podstawy czaszki, poszerzenia układu komorowego, obecności wewnątrzczaszkowo powietrza, fragmentów kości czy ciał obcych, umożliwia określenie toru pocisku (rys. 1–3).



Rys. 1. CT głowy wykonane bezpośrednio po postrzale głowy. W lewej półkuli widoczny pocisk i krew w układzie komorowym. Nad lewą półkulą krwiak, obrzęk całej półkuli z efektem masy. W torze pocisku krew i powietrze (materiały własne)



Rys. 2. CT głowy wykonane bezpośrednio po postrzale głowy. Nad prawą półkulą krwiak. Widoczny wlot pocisku do czaszki i krwiak w torze pocisku (materiały własne)



Rys. 3. CT głowy wykonane w odległym czasie po postrzale głowy. Widoczny płyn w torze przejścia pocisku przez mózg. Kość, która zatrzymała się na sierpie mózgu. Rozległe ubytki kości przy ranie wlotowej i wylotowej po opracowaniu chirurgicznym (materiały własne)

Pooperacyjnie pozwala na wykrycie pozostawionych fragmentów kości lub ciała obcego, obrzęku mózgu, efektu masy, ropnia mózgu oraz czasami pseudotętniaków [14, 50, 51, 53, 57]. Informacje te ułatwiają podjęcie decyzji o rodzaju leczenia oraz mają znaczenie rokownicze. Największe znaczenie dla wyboru sposobu leczenia mają: obecność krwawień wewnątrzczaszkowych, poszerzenie układu komorowego, obecność bądź nie zbiorników pajęczynówki na podstawie czaszki oraz określenie efektu masy, natomiast dla określenia rokowania dodatkowo istotną rolę pełnią: droga, jaką przebył pocisk wewnątrzczaszkowo i obecność pocisków wtórnych [57].

Niestety w przypadkach, gdy wewnątrzczaszkowo znajduje się zbyt wiele odłamków, szczególnie metalowych, badanie może być mało czytelne z powodu wielu artefaktów. Oceniając badanie tomografii komputerowej, często można wynieść wiele informacji dotyczących dalszego rokowania dla danego pacjenta. W większości analizowanych serii jednostronne uszkodzenie płata mózgowego jest związane z 20–30% ryzykiem zgonu chorego [57]. Przejście pocisku przez komory mózgu jedno- lub obustronne także wiąże się z dużym ryzykiem zgonu chorego. Graham i wsp. w swojej grupie określili, że ryzyko zgonu pacjentów, u których pocisk uszkodził obie półkule i przechodził przez układ komorowy, wynosi 90%, a pozostałe 10% pacjentów przeżywa w bardzo złym stanie neurologicznym [21]. W przypadku znaczenia rokowniczego przesunąć

linii środkowej zdania są podzielone. Według Shaffreya i wsp. przesunięcie linii środkowej nie ma znaczenia rokowniczego [49], natomiast Kaufman i wsp. twierdzą, że przesunięcie linii środkowej o 10 mm i więcej wiąże się z ryzykiem zgonu powyżej 50% [29]. Zaciśnięcie zbiornika podstawy [1], obecność krwiaka śródmózgowego oraz obecność krwawienia podpajęczynówkowego także związane są z dużą śmiertelnością [1, 57]. Obecność krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej w badaniu tomografii komputerowej najprawdopodobniej świadczy o dużym uszkodzeniu pierwotnym mózgu oraz dodatkowo przyczynia się do powstania wtórnego skurczu naczyniowego pogłębiającego uszkodzenie pierwotne [57].

Leczenie penetrujących urazów czaszkowo-mózgowych

Skuteczne leczenie penetrujących urazów czaszkowo-mózgowych głowy, a szczególnie ran postrzałowych jest bardzo trudne. Bardzo ważnym aspektem jest jak najszybszy transport pacjenta do ośrodka zaznajomionego z tego typu problemami. Bezpośrednio po urazie kluczowa jest pierwsza pomoc, zgodnie z zasadą ABC – udrożnienie dróg oddechowych, w większości przypadków intubacja i sztuczna wentylacja pacjenta, kontrola ciśnienia i tętna pacjenta, a w razie potrzeby jego resuscytacja. Przed transportem powinno się zabezpieczyć dostęp do naczyń, rozpocząć podawanie płynów, aby zastąpić utraconą krew (należy jednak uważać na przewodnienie, aby nie nasilać obrzęku mózgu [22] oraz założyć cewnik do pęcherza moczowego [44]. W razie widocznych innych poważnych obrażeń, szczególnie dużych krwawień, należy je zatamować, a w przypadku podejrzenia urazu kręgosłupa odpowiednio pacjenta powinno się unieruchomić, aby nie doprowadzić do wtórnych uszkodzeń rdzenia kręgowego. Należy także zabezpieczyć ewentualne inne obrażenia.

Leczenie zachowawcze

Zwykle leczenie zachowawcze urazów penetrujących głowy odbywa się na Oddziałach Intensywnej Terapii, gdzie istnieje możliwość pełnego monitoringu pacjenta i szybkiej interwencji w razie wystąpienia komplikacji. Pacjenci z takimi urazami zwykle wymagają intubacji i sztucznej wentylacji. Zalecane parametry, jakie powinno się utrzymać u tych chorych, aby zapobiec wtórnemu uszkodzeniu mózgu to [7]:

- utrzymanie parametrów oddechowych saturacja $O_2 > 90\%$ i $PO_2 > 60$ mmHg,
- utrzymanie ciśnienia perfuzyjnego mózgu powyżej 70 mmHg (ciśnienie perfuzyjne jest różnicą średniego ciśnienia systemowego i ciśnienia wewnątrzczaszkowego),
- utrzymanie średniego ciśnienia systemowego powyżej 90 mmHg [7, 18].

Zaleca się stosowanie anatoksyny przeciwężcowej u każdego pacjenta z raną postrzałową głowy. Nie ma także większych kontrowersji wśród autorów na temat zasadności profilaktycznego podawania antybiotyków przez 5–7 dni u pacjentów z ranami postrzałowymi głowy [29, 44, 57]. Zaleca się podawanie antybiotyków szerokowidmowych – swoim spektrum działania pokrywających zarówno bakterie Gram-ujemne, jak i Gram-dodatnie [44]. W naszej klinice, do czasu otrzymania wyników posiewów i antybiogramu, zwykle podaje się także leki działające na florę beztlenową np. metronidazol.

Obecnie większość autorów nie zaleca stosowania leków sterydowych [7, 29, 57], podobnie jak w przypadkach innych urazów głowy. W świetle danych leki te nie przynoszą większych korzyści, a ich stosowanie wiąże się z ryzykiem wielu reakcji niepożądanych. Podawanie leków przeciwpadaczkowych zmniejsza ryzyko powstania wczesnych napadów padaczkowych [29, 57]. Nie ma jednak danych, które potwierdzałyby skuteczność takiego leczenia w profilaktyce padaczki późnej. Trzeba pamiętać, że wystąpienie napadu padaczkowego może zwiększyć uszkodzenie mózgu, ale z drugiej strony napady występują u zaledwie 4–25% pacjentów z ciężkimi urazami czaszkowo-mózgowymi, a profilaktyczne stosowanie leków przeciwpadaczkowych także wiąże się z występowaniem objawów niepożądanych [4, 56, 57]. Curey twierdzi, że leczenie przeciwpadaczkowe jest stosowane u ok. 25% chorych z postrzałowymi ranami głowy (na podstawie przeanalizowanego przez niego materiału) [57]. Niektórzy autorzy zalecają obowiązkowe podawanie phenytoiny [18, 44] lub karbamazepiny [18]. W naszej klinice profilaktykę przeciwpadaczkową stosuje się tylko u pacjentów, u których wystąpił napad padaczkowy. Należy unikać profilaktyki napadów późnych [7]. W celu zapobiegnięcia wystąpienia wrzodów stresowych zaleca się podawanie agonistów receptora H₂ [44] lub bardziej skutecznych inhibitorów pompy protonowej.

W diagnostyce, oprócz wcześniej wspomnianych badań obrazowych, należy wykonać podstawowe badania laboratoryjne [44], wliczając w to morfologię, parametry krzepnięcia, poziomy podstawowych elektrolitów, podstawowe badania toksykologiczne itp. Monitorowanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego może okazać się przydatne i przez wielu autorów jest zalecane [8, 22, 35, 38, 49–51]. Głównie pełni ono funkcję rokowniczą, ale w niektórych przypadkach pozwala na modyfikację leczenia i poprawę wyników leczenia. Zgodnie z obserwacjami Minera i wsp. ciśnienie wewnątrzczaszkowe powyżej 40 mmHg wiąże się z dużym ryzykiem zgonu chorego lub w przypadku przeżycia z dużym kalectwem, przeciwnie ciśnienie wewnątrzczaszkowe poniżej 20 mmHg, które jest dobrym wskaźnikiem rokowniczym [1]. Leczenie wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego jest ważnym punktem leczenia obrażeń postrzałowych mózgu. Najważniejszymi punktami leczenia obrzęku mózgu są [44, 59]:

- 1) uniesienie głowy o ok. 30–40 stopni,
- 2) upewnienie się, że odpływ szyjny nie jest zaburzony poprzez ucisk żył szyjnych (np. kołnierz szyjny itp.) [44],

- 3) unikanie hypotensji, hipertensji i hipoksji [44]. Najbardziej odpowiednie jest utrzymanie ciśnienia skurczowego w granicach 100–160 mmHg,
- 4) intubacja i hiperwentylacja [59]. Obecnie uważa się, że hiperwentylacja przy zachowaniu ciśnienia parcjalnego PCO₂ w granicach 30–35 mmHg może być stosowana w leczeniu nagłych wzrostów ciśnienia wewnątrzczaszkowego [5]. Należy unikać: hiperwentylacji w ciągu pierwszych 24 godzin po urazie, przewlekłej hiperwentylacji i spadku PCO₂ < 25 mmHg [7],
- 5) stosowanie leków odwadniających. Przy stosowaniu tych środków należy pamiętać o prawidłowym nawodnieniu pacjenta i dokładnym monitorowaniu bilansu płynów. Zwykle do tego stosuje się:
 - a) 20% mannitol w dawkach podzielonych 0,25–1 g/kg masy ciała, trzeba jednak pamiętać, aby osmolarność osocza była mniejsza od 315–320 mOsm/l [18, 44]. Stosując mannitol, należy zachować szczególną ostrożność i pamiętać o możliwości wystąpienia tzw. efektu z odbicia,
 - b) Furosemid w dawce 60–120 mg/dobę,
- 6) sedacja za pomocą morfiny, midazolamu lub fentanylu [44],
- 7) śpiączka barbituranowa. Obecnie większość autorów nie zaleca stosowania śpiączki barbituranowej [43, 47, 57], uważając, że jest nieskuteczna. Należy jednak zwrócić uwagę, że stosowana jest ona głównie u pacjentów, u których zawiodły inne sposoby obniżania podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, czyli u chorych ze złym rokowaniem, więc rzetelna ocena skuteczności tego leczenia jest bardzo trudna.

Bardzo istotnym problemem jest zapewnienie prawidłowego odżywiania pacjentów z penetrującymi urazami głowy. Obecnie uważa się, że powinno się je rozpocząć w ciągu pierwszych 72 godzin od urazu, doprowadzając w 7. dobie do wartości: 140% dziennego zapotrzebowania energetycznego pacjentowi niezwiotczanemu i 100% zapotrzebowania energetycznego pacjentom zwiotczonym. Proteiny powinny stanowić 15% całej dawki. Preferuje się jak najwcześniejsze żywienie jelitowe np. sonda dożołądkowa, gastrojejunostomia itp. [7, 18, 22].

Leczenie chirurgiczne nie ma żadnego wpływu na obrażenia powstałe w momencie urazu oraz jego następstwa powstałe w trakcie transportu. Kluczową kwestią jest podjęcie decyzji, czy pacjent wymaga leczenia operacyjnego. Decyzja, czy pacjent powinien być operowany, jest często bardzo trudna i jak do tej pory nie wypracowano standardów postępowania w tego typu urazach [8, 13, 20, 25, 38, 39, 58]. Większość autorów decyzję taką podejmuje na podstawie oceny stanu klinicznego pacjenta i stwierdzenia obecności śródczaszkowej patologicznej masy w badaniu tomografii komputerowej. Zwykle pacjenci kwalifikowani do leczenia operacyjnego to chorzy z mniejszymi deficytami neurologicznymi i widoczną w badaniu CT patologiczną masą śródczaszkową. Sherman i wsp. operują zarówno pacjentów mówiących i/lub spełniających proste polecenia, jak i tych w śpiączce, którzy jednak mają zachowane

odruchy pniowe i spontaniczną akcją oddechową [50]. Shoung i wsp. zalecają jak najszybszy zabieg operacyjny przed ewentualnym pogorszeniem stanu neurologicznego, wykluczając chorych w stanie odmóżdżenia i z wiotkością [51]. Heling i wsp. operowali pilnie pacjentów z masą wewnątrzczaszkową, lecz postępowanie to było bardziej agresywne u pacjentów w lepszym stanie neurologicznym ocenianym według skali GCS. Greenberg uważa, że nie powinno się operować pacjentów w bardzo ciężkim stanie neurologicznym (np. ze sztywnymi żnieniami, prezentującymi postawę odmóżdżeniową lub z odkorowania), zakładając, że nie są we wstrząsie i mają prawidłowe wartości oksigenacji krwi [22]. Wydaje się, że większość pacjentów z urazami penetrującymi głowy wymaga takiego leczenia w mniejszym lub większym zakresie. U pacjentów w bardzo ciężkim stanie klinicznym zwykle takie leczenie ogranicza się do oczyszczenia rany i odtworzenia ciągłości skóry w celu zapobiegnięcia infekcji i umożliwienia prawidłowego gojenia się rany. U pacjentów z krwiakami wewnątrzczaszkowymi i/lub znacznym obrzękiem mózgu należałoby rozważyć bardziej rozległy zabieg, szczególnie gdy pacjent jest w dobrym stanie klinicznym. W decyzji o rodzaju i zakresie leczenia operacyjnego mogą pomóc opracowane na podstawie ustaleń Braundvolda [10] przez Radka i Zapałowicza kryteria przedstawione w tabeli 1 [45].

Tab. 1. Zasady kwalifikacji do leczenia operacyjnego ran postrzałowych (opracowanie własne na podstawie [45])

Ocena w skali GCS	Obrażenia mózgu i diagnostyka	Rozmiar rany wlotowej (i wylotowej)	Postępowanie
< 8	ciężkie, bez rokowań na przeżycie	niebrany pod uwagę	odstąpienie od leczenia operacyjnego
< 8	wykluczenie krwiaka lub miejscowego efektu masy z innych przyczyn	mała rana sklepienia lub podstawy czaszki	pierwotne zaopatrzenie rany, założenie ciągłego pomiaru ciśnienia wewnątrzczaszkowego
> 8	wykluczenie krwiaka lub miejscowego efektu masy z innych przyczyn	mała rana sklepienia lub podstawy czaszki	pierwotne zaopatrzenie rany
> 8	wykluczenie krwiaka lub miejscowego efektu masy z innych przyczyn	duża rana, odsłonięta lub wypadająca tkanka mózgowa	debridement, szczelne zamknięcie opony i powłok
> 8	obecność krwiaka odległego od rany wlotowej	postępowanie niezależne od wielkości rany wlotowej	debridement, szczelne zamknięcie opony i powłok, kraniotomia nad krwakiem i jego usunięcie

Decyzja o operacji powinna być podjęta jak najszybciej, szczególnie w przypadku stwierdzenia dużej zmiany wewnątrzczaszkowej (np. krwiaka). Leczenie takie może być odroczone tylko w przypadku, gdy pacjent ma inne

obrażenia wymagające natychmiastowej interwencji, a leczenie neurochirurgiczne (np. oczyszczenie rany) można wykonać z pewnym opóźnieniem. Ząbek uważa, że odroczenie zabiegu powyżej 24 godzin od urazu, a także złe opracowanie rany lub niedokładne zszycie opony twardej zwiększają ryzyko zakażenia [59]. Niektórzy autorzy starają się zdefiniować przeciwwskazania do leczenia operacyjnego ran postrzałowych głowy [44].

Przeciwwskazaniem do leczenia operacyjnego mogą być:

- 1) tor pocisku przechodzący przez linię środkową,
- 2) tor pocisku przechodzący przez komory mózgu [42, 44],
- 3) tor pocisku przechodzący przez więcej niż jeden płąt mózgu [22, 30, 44].

Jak wspomniano wcześniej, w przypadkach takich postrzałów rokowanie jest zazwyczaj niekorzystne, a stan kliniczny chorych bardzo ciężki. W Polsce nie ma jednak nadal jasnych kryteriów kwalifikacji do leczenia operacyjnego pacjentów z penetrującymi ranami głowy i neurochirurdzy muszą opierać się na swoich doświadczeniach.

Okres wczesny

Głównymi celami tego etapu leczenia są ratowanie życia pacjenta i przeciwdziałanie obrażeniom wtórnym mózgu. Do głównych założeń leczenia operacyjnego na tym etapie zalicza się [57]:

- 1) zatrzymanie krwotoku,
- 2) ewakuację dużych krwiaków wewnątrzczaszkowych,
- 3) odtworzenie ciągłości powłok skórnych.

Do tych podstawowych punktów niektórzy autorzy dołączają również [8]:

- 1) usunięcie fragmentów kości i ciał obcych,
- 2) odtworzenie ciągłości opony twardej.

W naszej klinice decyzja o operacji zapada natychmiast po wykonaniu badania klinicznego, podstawowych badań laboratoryjnych i badania tomografii komputerowej głowy. W przypadku istnienia obrażeń innych obszarów ciała wykonywane są dodatkowe badania obrazowe i ewentualnie odbywają się inne konsultacje specjalistyczne. Zdecydowana większość pacjentów zostaje zakwalifikowana do leczenia operacyjnego. Dyskwalifikujemy tylko pacjentów w bardzo ciężkim stanie klinicznym (GCS: 3–5 pkt), z bardzo rozległymi uszkodzeniami mózgu w badaniu CT głowy, szczególnie gdy obrażenia te dotyczą pnia mózgu, lub z dużymi zaburzeniami koagulologii. Pacjent przywieziony jest na salę operacyjną natychmiast po wykonaniu powyższych badań. Przy układaniu głowy zwraca się uwagę na to, aby była ona uniesiona ponad klatkę piersiową, z wyprostowaną szyją, aby maksymalnie ułatwić odpływ krwi żyłnej z mózgu i przeciwdziałać tym samym obrzękowi mózgu. Bardzo istotne jest, aby w miarę możliwości łatwo dostępne były wszystkie rany. Po unieru-

chomieniu głowy odkaża się widoczne obrażenia. W pierwszej kolejności tamuje się krwawienia, aby zapobiec dalszej utracie krwi przez pacjenta. Następnie usuwane są ciała obce i tkanki martwicze. Zwykle działania ograniczają się do usunięcia tylko tych fragmentów, które są łatwo dostępne, aby nie powodować dodatkowych uszkodzeń mózgu. Naszym zdaniem jest to szczególnie ważne w przypadku, gdy tor pocisku przechodzi w okolicach takich jak kora ruchowa, ośrodki mowy. Duży obrzęk mózgu może znacznie utrudniać lub nawet uniemożliwiać odnalezienie tych ciał obcych. W niektórych przypadkach pomocne może okazać się użycie USG śródoperacyjnego. Całkowicie niemal nieprzydatna okazuje się neuronawigacja, która z powodu dużych przemieszczeń mózgu po otwarciu obarczona jest bardzo dużym błędem. Jej użycie na tym etapie wydaje się uzasadnione jedynie w przypadkach ciał obcych położonych blisko kości czaszki. Kraniotomię wykonuje się głównie w przypadkach stwierdzenia dużych ognisk krwawień wewnątrzczaszkowych. Kraniotomia zawsze powinna być rozległa o średnicy co najmniej 12 cm. Jest to bardzo istotne, ponieważ w przypadkach zbyt małego otwarcia kostnego wpuklający się mózg powoduje uciśnięcie naczyń żylnych na jego krawędziach, utrudniając odpływ krwi co dodatkowo nasila obrzęk. Podczas zabiegu przez zespół anestetyczny prowadzone jest także intensywne leczenie przeciwobrzękowe. Stosuje się głównie mannitol, furosemid, okresowo hiperwentylację. W przypadku dużego obrzęku, który nasila się mimo intensywnego leczenia, zwykle nie przywraca się płata kostnego. W skrajnych przypadkach występuje konieczność usunięcia fragmentów obrzękniętego mózgu w celu zmniejszenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego i związanego z tym ryzyka pogłębienia zmian niedokrwiennych. W przypadkach obecności wodogłowia lub krwi w układzie komorowym stosuje się ciągle zewnętrzny drenaż komorowy, który często jest skutecznym sposobem obniżenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, a dodatkowo pozwala na szybsze usunięcie krwi z układu komorowego. Rany oraz kanał pocisku przepłukuje się obficie roztworem soli fizjologicznej i płynów odkażających. Czynność ta ma na celu wypłukanie ciał obcych i tkanek martwiczych z ran i kanału postrzałowego i zmniejszenie tym samym ryzyka rozwoju zakażenia. Istotne znaczenie w prewencji zakażenia ma także właściwe warstwowe zamknięcie ran. Należy zawsze starać się odtworzyć szczelnie oponę twardą. Przed kilkoma laty do odtworzenia (często obecnych w tego typu ranach) ubytków opony twardej stosowaliśmy płat powięzi autogennej najczęściej z uda pacjenta. Obecnie znacznie częściej stosuje się gotowe preparaty, np. siatki fibrynowe z klejem tkankowym (np. Tachosil), które zwykle dobrze spełniają swoje zadanie. Następnie zaszywa się warstwowo tkankę podskórną i skórę pamiętając, aby nie była ona zbyt napięta, ponieważ utrudnia to prawidłowe gojenie i może nawet doprowadzić do powstania rozległej martwicy. W przypadkach dużych ubytków skóry konieczne w tym celu jest wykonanie dodatkowych kontrnacięć i przesunięcia płatów skórnych z miejsc sąsiadujących. W skrajnych przypadkach konieczny jest przeszczep uszypułowanego płata skórniego z innych okolic ciała. Często obrażenia postrzałowe głowy

dotyczą także twarzoczaszki i w takich przypadkach wskazana jest pomoc innych specjalistów: chirurgów szczękowo-twarzowych, laryngologów, okulistów. Pacjenci z ranami postrzałowymi zwykle są w ciężkim stanie klinicznym i wymagają dalszej hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej.

W większości publikacji autorzy prezentują podobne podejście do leczenia ran postrzałowych głowy. Różnice w postępowaniu są zwykle niewielkie. Zwolennikami bardziej zachowawczego podejścia są Shoung i Suddaby wraz ze wsp., którzy oczyszczają jedynie powierzchownie rany wlotową i wylotową, nie podejmują nawet prób usunięcia ciał obcych, jeżeli nie są one łatwo dostępne, po czym zamykają warstwowo ranę z odtworzeniem opony twardej [51, 53]. Podobnie zachowawcze podejście do ran postrzałowych często prezentują inni badacze, np. Levi i wsp. leczyli tylko miejscowo rany z punktowym wejściem lub wejściem przez podstawę czaszki, bez stwierdzonych ewidentnych zmian śródczaszkowych w badaniu CT głowy. Kraniotomię wykonywali oni tylko w trzech przypadkach pacjentów z rozległymi ranami lub wpuklającymi się na zewnątrz fragmentami mózgu [34].

Najbardziej radykalni w swoim podejściu wydają się Grahm i wsp., którzy szeroko otwierają ranę wlotową i wylotową, uzyskując szeroki dostęp do uszkodzonych obszarów mózgu [21]. Stosunkowo agresywne podejście prezentuje także Ząbek – zaleca dodatkowo przepłukanie toru pocisku z wykorzystaniem cewnika [59]. Lillard przepłukuje tor pocisku za pomocą cewnika do czasu, aż przestaną wypływać fragmenty ciał obcych i martwicze fragmenty tkanki nerwowej [38]. Podobnego zdania są Stone i wsp., którzy usuwają widoczne martwicze tkanki wzdłuż toru pocisku przy pomocy ssaka, a następnie palpacyjnie lokalizują ewentualne pozostałe ciała obce. Zalecają także wykonanie wentrykulostomii w przypadkach obecności krwi w układzie komorowym [52]. Wielu autorów zaleca także pozostawienie czujnika do pomiaru ciśnienia wewnątrzczaszkowego [21, 34, 51–53, 57], szczególnie gdy stan pacjenta w skali GCS oceniany jest na mniej niż 8 punktów [34, 52]. Większość autorów jest zgodna co do faktu, że należy usuwać łatwo dostępne przemieszczone ciała obce i fragmenty kości do jamy czaszki. Carey zaleca usuwanie wszystkich dostępnych fragmentów wzdłuż toru pocisku, odradza jednak usuwanie niewielkich fragmentów kości z okolic wzgórza i jąder podstawy. Jest on także zdania, że trudno dostępne, mobilne pociski w układzie komorowym powinny być usunięte podczas kolejnej, późniejszej operacji [57]. Wszyscy autorzy są zgodni co do konieczności szczelnego odtworzenia powłok. Carey zwraca również uwagę na fakt, żeby skóra na głowie nie była zeszyta pod zbyt dużym napięciem, zalecając, jeżeli to konieczne, stosowanie dodatkowych nacięć i przesunięcia płata skórniego [9, 10, 57]. W chwili obecnej nie ma odpowiedzi na pytanie, jak radykalny powinien być zabieg operacyjny. Porównując wyniki Grahma [21] o bardzo radykalnym podejściu z wynikami Leviego [34], który minimalizuje zabieg operacyjny, można zauważyć, że śmiertelność w ich grupach wynosiła odpowiednio 25% i 20%, jednak różny stan wyjściowy w tych grupach uniemożliwia jednoznaczną ocenę [21, 34]. Yashon i wsp. uważają,

że leczenie operacyjne nie ma zasadniczego wpływu na wynik leczenia poza przypadkami śródczaszkowych zmian z efektem masy [58].

Shoung u pacjentów w śpiączce wraz z pomiarem ciśnienia wewnątrzczaszkowego zaleca prowadzenie ciągłego, zewnętrznego drenażu komorowego [51]. U niektórych pacjentów może dojść do powstania wodogłowia i mogą oni wymagać wentrykulostomii [44] lub założenia zewnętrznego drenażu komorowego, co może skutecznie zmniejszyć ciśnienie wewnątrzczaszkowe.

Okres późniejszy

Pacjenci, u których doszło do pęknięcia kości podstawy czaszki, mogą mieć płynotok. Najczęściej dochodzi do pęknięcia ściany zatoki czołowej, co może prowadzić do płynotoku nosowego. Płynotok taki zwiększa ryzyko zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych. U wielu chorych płynotok taki ustępuje w ciągu kilku dni, jednak w przypadkach utrzymywania się go powyżej 14 dni lub pojawienia się zapalenia jest wskazane leczenie operacyjne [22]. W przypadkach płynotoku nosowego leczenie polega na plastyce dołu przedniego czaszki. Płynotok może nie występować bezpośrednio po urazie, ale pojawić się w okresie późniejszym. Wynika to z faktu, że duży obrzęk mózgu obecny zawsze we wczesnym okresie po postrzałach głowy, wciskając się w szczelinę pęknięcia, uszczelnia ją, uniemożliwiając wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego. W późniejszym okresie, gdy ustępuje obrzęk mózgu, pojawia się jego wyciek do jamy nosowej. W naszej klinice zgodnie z zaleceniami wielu autorów podczas wczesnej operacji nie usuwa się ciał obcych, których usunięcie wiązałoby się dodatkowym uszkodzeniem tkanki mózgowej. Należy pamiętać jednak, że ich pozostawienie związane jest z ryzykiem późniejszych powikłań. Do najczęstszych należą późna padaczka pourazowa oraz zakażenie. Obserwacje wykazują, że ropnie mózgu mogą powstać nawet po wielu latach od powstania urazu [59]. Ciało obce w układzie komorowym wiąże się z dużym ryzykiem powstania wodogłowia obturacyjnego. Jego usunięcie we wczesnej fazie po urazie wiąże się zwykle z dodatkowym uszkodzeniem tkanki mózgowej, a pacjent w tym okresie może być skutecznie zabezpieczony przed tym powikłaniem przez założenie zewnętrznego drenażu komorowego. Po okresie ostrym, gdy zmniejszył się lub ustąpił masywny obrzęk mózgu, zabieg usunięcia trudno dostępnego ciała obcego (także w układzie komorowym) wydaje się znacznie łatwiejszy i bezpieczniejszy. W tym okresie zdecydowanie bardziej przydatna może okazać się neuronawigacja, której użycie obarczone będzie dużo mniejszym błędem w porównaniu z użyciem jej w okresie wczesnym. Wydaje się, że wykorzystanie śródoperacyjnego badania tomografii komputerowej może okazać się przydatne podczas operacji usuwania ciał obcych, których nie usunięto podczas pierwszego zabiegu, lecz w chwili obecnej nie nabyto jeszcze wystarczającego doświadczenia w tym zakresie.

Wielu pacjentów po przebytych urazach penetrujących głowy, szczególnie po postrzałach, ma duże ubytki w kościach czaszki. Związane jest to często z dużym defektem kosmetycznym oraz dodatkowo w miejscach tych mózg nie jest właściwie chroniony i każdy potencjalny uraz może powodować dodatkowe uszkodzenia mózgu. U takich chorych zaleca się zwykle operacje uzupełniające te ubytki. Zabiegi takie powinny być wykonywane po okresie około 6 miesięcy od powstania urazu i przy braku cech zakażenia kości [22]. Spowodowane jest to faktem, że w przypadkach penetrujących urazów głowy we wczesnej fazie pole operacyjne jest pierwotnie zakażone, wobec czego pozostawienie dodatkowego ciała obcego znacznie zwiększa ryzyko zakażenia. Na uwagę zasługuje fakt, że pocisk, który pozostał w delikatnej tkance mózgowej, może się w niej przemieszczać [22] w okresie późniejszym wskutek działania sił grawitacji, co wydaje się być dodatkowym powodem uzasadniającym konieczność jego usunięcia. Ubytki kości sklepienia czaszki nie stanowią zwykle większego problemu i zostają zazwyczaj uzupełnione przez neurochirurga za pomocą płytki Codubixowej lub cementu kostnego. Znacznie większy problem stanowią ubytki rozciągające się także w obrębie twarzoczaszki. W takich sytuacjach często konieczna jest pomoc lekarzy innych specjalności: głównie chirurgów twarzowo-szczękowych, plastycznych, laryngologów i okulistów. Coraz powszechniej stosowane są też specjalnie przygotowane dla konkretnego pacjenta implanty dokładnie odwzorowujące ubytek kostny.

Przygotowuje się je na podstawie cienkowarstwowej tomografii komputerowej wykonanej przed zabiegiem, wykorzystując specjalnie stworzone do tego celu programy komputerowe.

Kolejnym problemem, który może pojawić się w późniejszym okresie po tego typu urazach, jest wodogłowie aresorbcyjne. Powstanie tego schorzenia spowodowane jest zaburzeniami wchłaniania płynu mózgowo-rdzeniowego. Leczenie tego typu polega na założeniu zastawki komorowo-otrzewnowej zapewniającej wypływ nadmiernej ilości płynu mózgowo-rdzeniowego z czaszki do jamy otrzewnej.

Bardzo ważną rolę, już we wczesnych okresach po urazach penetrujących głowy, odgrywa rehabilitacja. W początkowej fazie jej głównym zadaniem jest przeciwdziałanie przykurczom mięśni oraz powstaniu zakrzepicy i związanej z nią zatorowości. W późniejszym czasie u niektórych pacjentów pozwala także na szybszą mobilizację i przyspiesza powrót do samodzielnej egzystencji. Często pełni także funkcję motywującą, gdy pacjent, widząc postępy, jest zmotywowany do większego wysiłku.

Przebycie ciężkiego urazu głowy może wywołać dużą traumę psychiczną u każdego pacjenta. Z tego powodu bardzo istotne jest objęcie takich pacjentów należytą, wczesną opieką wykwalifikowanego psychologa. U części pacjentów z powodu trwałych uszkodzeń mózgu mogą rozwinąć się również zaburzenia psychiczne, wymagające także specjalistycznej pomocy psychiatry.

Rokowanie

Zasadniczo rokowanie w przypadku wielu ran postrzałowych jest złe i śmiertelność u tej grupy chorych sięga nawet 60–70% [3, 28, 37, 44]. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest stan świadomości pacjenta [22]. Spośród pacjentów będących w śpiączce bez reakcji lub z nieprawidłowymi reakcjami na bodźce większość umiera [3, 22]. Rokowanie u pacjentów z ranami postrzałowymi głowy zależy w głównej mierze od ilości energii przekazanej przez pocisk tkankom mózgu oraz od trajektorii pocisku. Źle rokują postrzały, w których tor pocisku przechodzi przez układ komorowy, z powodu bliskości struktur międzymózgowia [22, 57]. Wielu autorów potwierdza ten fakt, notując wysokie odsetki zgonów u takich pacjentów, np.: Levi – 60% [34], Shaffrey – 70% [49]. Szczególnie źle rokujące, lecz rzadsze są postrzały okolicy tylnej jamy czaszki. Wynika to z bliskości pnia mózgu – wielu z tych pacjentów nie dociera do szpitala [57]. Badanie CT głowy oprócz wielu wskazówek ułatwiających decyzję o podjęciu leczenia operacyjnego i sposobie operacji daje nam także wiele informacji rokowniczych. Pacjenci z obecnym krwiakiem, z krwawieniem podpajęczynówkowym lub dużym efektem masy rokują gorzej [57]. Źle rokują także pacjenci, u których pocisk przekracza linię środkową. Postrzały samobójcze także częściej kończą się zgonem [22].

Wnioski

W przypadku ran penetrujących głowy ważna jest szybka i odpowiednia interwencja medyczna. Postępowanie takie powinno polegać na:

- 1) natychmiastowych zabiegach resusytacyjnych – intubacja, walka z hipoksją,
- 2) zabezpieczeniu dostępu do żył i rozpoczęciu podawania płynów,
- 3) szybkim transporcie do wyspecjalizowanego ośrodka (koniecznie z możliwością wykonania badania CT głowy),
- 4) szybkiej ocenie klinicznej, wykonaniu podstawowych badań obrazowych (CT głowy) i laboratoryjnych,
- 5) szybkiej decyzji o sposobie leczenia. W przypadkach operacyjnych zabiegi oszczędzające niezniszczonej tkankę mózgową, często z koniecznością udziału zespołu interdyscyplinarnego (neurochirurg, chirurg szczękowo-twarzowy, laryngolog itd.),
- 6) leczeniu na oddziale intensywnej terapii,
- 7) wczesnej rehabilitacji,
- 8) późniejszych zabiegach operacyjnych: zabiegi rekonstrukcyjne, ewentualne usunięcie pocisku itd.,
- 9) fachowej psychoterapii.

Piśmiennictwo

1. Aldrich E.F., Eisenberg H.M., Saydjari C. et al. (1992) Predictors of mortality in severely head-injured patients with civilian gunshot wounds: A report from the NIH traumatic coma data bank. *Surg Neurol* 38: 418–423.
2. Allen I., Scott R., Tanel J. (1982) Experimental high velocity head injury. *Injury* 14: 183.
3. Benzel E.C., Day W.T., Kesterson L., Willis B.K., Kessler C.W., Modiing D., Hadden T.A. (1991) Civilian craniocerebral gunshot wounds. *Neurosurgery* 29: 67–72.
5. Brailowsky S., Knight R.T., Efron R. (1986) Phenytoin increases the severity of cortical hemiplegia in rats. *Brain Res* 376: 71–77.
6. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, et al. (2007) Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma* 24 (Suppl 1): S14–S20.
7. Brandvold B., Levi L., Feinsod M., George E.D. (1990) Penetrating craniocerebral injuries in the Israeli involvement in the Lebanese conflict, 1982–1985. *J Neurosurg* 72: 15–21.
8. Bullock R. (2000) Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation.
9. Byrnes D.P., Crockard H.A., Gordon D.S. et al. (1974) Penetrating craniocerebral missile injuries in the civil disturbances in Northern Ireland. *Br J Surg* 61: 169–176.
10. Carey M., Gurcharan S., Farrell J. et al. (1989) Experimental missile wounds to the brain. *J Neurosurg* 71, 754.
11. Carey M.E., Sama G.S., Farrell B., Happel L.T. (1989) Experimental missile wound to the brain. *J Neurosurg* 71: 754–764.
12. Carey M.E., Young H.F., Mathis J.L. (1972) The neurosurgical treatment of craniocerebral missile wounds in Vietnam. *Surg Gynecol Obstet* 135: 386–390.
13. Carey M.E., Young H.F., Rish B.L. et al. (1974) Follow-up study of 103 American soldiers who sustained a brain wound in Vietnam. *J Neurosurg* 41: 542–549.
14. Clark W.C., Muhlbauer M.S., Watridge C.B. et al. (1986) Analysis of 76 civilian craniocerebral gunshot wounds. *J. Neurosurg* 65: 9–14.
15. Cooper P.R., Mara Villa K., Cone J. (1979) Computerized tomographic scan and gunshot wounds of the head: Indications and radiographic findings. *Neurosurgery* 4: 373–380.
16. Crockard A.H., Brown F.D., Calica A.B., Johns L.M., Mullan S. (1977) Physiological consequences of experimental cerebral missile injury and use of data analysis to predict survival. *J Neurosurg* 46: 784–794.

17. Crockard A.H., Brown F.D., Johns L.M., Mullan S. (1977) An experimental cerebral missile injury model in primates. *J Neurosurg* 46: 776–783.
18. Dagi T. (1987) Emergency management of missile injuries to the brain: resuscitation, triage, and preoperative stabilization. *Am J Emerg Med* 5: 140.
19. Feber J. (2003) Wytyczne leczenia zachowawczego ciężkich urazów czaszkowo-mózgowych u dorosłych. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner.
20. Freytag E. (1963) Autopsy findings in head injuries from firearms. *Arch Pathol* 76: 215.
21. Goodman J.M., Kaisbeck J. (1965) Outcome of self-inflicted gunshot wounds of the head. *J Trauma* 5: 636–642.
22. Grahm T.W., Williams F.C., Harrington T. et al. (1990) Civilian gunshot wounds to the head: a prospective study. *Neurosurgery* 27: 696–700.
23. Greenberg M.S. (2006) *Handbook of neurosurgery*. Sixth edition. New York: Thieme Medical Publishers.
24. Harat M., Szolna A., Białożyk P. (2000) Postrzały twarzowo-mózgowe. *Neurol Neurochir Pol* 34(3): 487–500.
25. Helling T., McNabney W., Whittaker C. et al. (1992) The role of early surgical intervention in civilian gunshot wounds to the head. *J Trauma* 32(3): 398–400.
26. Hernesniemi J. (1979) Penetrating craniocerebral gunshot wounds in civilians. *Acta Neurochir (Wien)* 49: 199–205.
27. Hopkinson D., Marshall T. (1967) Firearm injuries. *Br J Surg* 54(5): 344–353.
28. Hubschmann O., Shapiro K., Baden M. et al. (1979) Craniocerebral gunshot injuries in civilian practice – prognostic criteria and surgical management: experience with 82 cases. *Trauma* 19: 6–12.
29. Kaufman H. (1993) Civilian gunshot wounds to the head. *Neurosurgery* 32(6): 962–964.
30. Kaufman H.H., Makela M.E., Lee K.F. et al. (1993) Gunshot wounds to the head: a perspective. *Neurosurgery* 18: 689–696.
31. Kim T.W., Lee J.K., Moon K.S. et al. (2007) Penetrating gunshot injuries to the brain. *J Trauma* 62(6): 1446–1451.
32. Kirkpatrick J., DiMaio V. (1978) Civilian gunshot wounds of the brain. *J Neurosurg* 49: 185.
33. Kordestani R., Counelis G., McBride D. et al. (1997) Cerebral arterial spasm after penetrating craniocerebral gunshot wounds: transcranial Doppler and cerebral blood flow findings. *Neurosurgery* 41(2): 351–359.
34. Levett J., Johns L., Repogle R. et al. (1980) Cardiovascular effects of experimental cerebral missile injury in primates. *Surg Neurol* 13(1): 59–64.
35. Levi L., Linn S., Feinsod M. (1991) Penetrating craniocerebral injuries in civilians. *Br J Neurosurg* 5(3): 241–247.

36. Levy M.L., Masri L.S., La Vine S. et al. (1994) Outcome prediction after penetrating craniocerebral injury in a civilian population: aggressive surgical management in patients with admission Glasgow Coma Scale scores of 3, 4, or 5. *Neurosurgery* 35: 77–85.
37. Levy M.L., Rezai A., Masri L.S. et al. (1993) The significance of subarachnoid hemorrhage after penetrating craniocerebral injury: correlations with angiography and outcome in a civilian population. *Neurosurgery* 32: 532–540.
38. Liebenberg W.A., Demetriades A.K., Hankins M., Hardwidge C., Halzenberg B.H. (2005) Penetrating civilian craniocerebral gunshot wounds: a protocol of delayed surgery. *Neurosurgery* 57(2): 293–299.
39. Lillard P.L. (1978) Five years experience with penetrating craniocerebral gunshot wounds. *Surg Neurol* 9: 79–83.
40. Mancuso P., Chiamonte I., Passanisi M. et al. (1988) Craniocerebral gunshot wounds in civilians: report on 40 cases. *J Neurosurg Sci* 32: 189–194.
41. McNealy D.E., Plum F. (1962) Brainstem dysfunction with supratentorial mass lesions. *Arch Neurol* 7: 10–32.
42. Miner M.E., Ewing-Cobbs L., Kopaniky D.R. et al. (1990) The results of treatment of gunshot wounds to the brain in children. *Neurosurgery* 26: 20–25.
43. Murano T., Mohr A.M., Lavery R.F., Lynch C., Homnick A.T., Livingston D.H. (2005) Civilian craniocerebral gunshot wounds: an update in predicting outcomes. *Am Surg* 71(12): 1009–1014.
44. Nagib M.G., Rockswold G.L., Sherman R.S. et al. (1986) Civilian gunshot wounds to the brain: prognosis and management. *Neurosurgery* 18: 533–537.
45. Noder R., Sabbagh A. (2010) *Neurosurgery case review: questions and answers*. Thieme Medical Publishers Inc.
46. Radek A., Zapałowicz K. (2000) Penetrujące urazy czaszkowo-mózgowe. *Neurotraumatologia* 1.
47. Raimondi A., Samuelson G. (1970) Craniocerebral gunshot wounds in civilian practice. *J Neurosurg* 32(6): 647–653.
48. Sarnaik A.P., Kopec J., Moylan P. et al. (1989) Role of aggressive intracranial pressure control in management of pediatric craniocerebral gunshot wounds with unfavorable features. *J Trauma* 29: 1434–1437.
49. Selden B. (1987) Craniocerebral wound ballistics. *Indiana Med* 80(2): 150–152.
50. Shaffrey M.E., Polin R.S., Phillips C.D. et al. (1992) Classification of civilian craniocerebral gunshot wounds: a multivariate analysis predictive of mortality. *J Neurotrauma* 9(Suppl): 279–285.
51. Sherman W.D., Apuzzo M.L.J., Heiden J.S. et al. (1980) Gunshot wounds to the brain – a civilian experience. *West J Med* 132: 99–105.
52. Shoung H., Sichez J., Pertuiset B. (1985) The early prognosis of craniocerebral gunshot wounds in civilian practice as an aid to the choice of treatment. A series of 56 cases studied by the computerized tomography. *Acta Neurochir (Wien)* 74(1-2): 27–30.

53. Stone J.L., Lichtor T., Fitzgerald L.F. (1995) Gunshot wounds to the head in civilian practice. *Neurosurgery* 37: 1104–1112.
54. Suddaby L., Weir B., Forsyth C. (1987) The management of 22 caliber gunshot wounds of the brain: a review of 49 cases. *Can J Neurol Sci* 14: 268–272.
55. Teasdale G., Jennett B. (1974) Assessment of coma and impaired consciousness, a practical scale. *Lancet* 2: 81–84.
56. Trask X., Narayan R. (1996) Management of penetrating head injuries. [In]: *The Practice of Neurosurgery*, ed. G. Tindall, P. Cooper, D. Barrow, Baltimore: Williams & Wilkins Waverly Company.
57. Watson C.W., Kennard M.A. (1945) The effect of anticonvulsant drugs on recovery of function of following cerebral cortical lesions. *J Neurophysiol* 8: 221–231.
58. Winn H.R. (2004) *Youmans Neurological Surgery*. Fifth edition, Vol. 4, Saunders.
59. Yashon D., Jane J.A., Martonffy D. (1972) Management of civilian cranio-cerebral bullet injuries. *Ann Surg* 38: 346–351.
60. Ząbek M. (1994) *Urazy czaszkowo-mózgowe*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.

Craniocerebral penetrating injuries

Streszczenie. W przypadku ran penetrujących głowy ważna jest szybka i odpowiednia interwencja medyczna. Postępowanie takie powinno polegać na przystąpieniu do natychmiastowych zabiegów resuscytacyjnych – intubacji, walki z hipoksją, zabezpieczeniu dostępu do żył i rozpoczęciu podawania płynów, szybkim transporcie do wyspecjalizowanego ośrodka, szybkiej ocenie klinicznej, wykonaniu podstawowych badań obrazowych i laboratoryjnych. W przypadkach operacyjnych preferowane są zabiegi oszczędzające niezniszczonej tkankę mózgową, często z koniecznością udziału zespołu interdyscyplinarnego (neurochirurg, chirurg szczękowo-twarzowy, laryngolog itd.). Po operacji konieczne jest leczenie na oddziale intensywnej terapii. Należy rozpocząć wczesnie rehabilitację. Późniejsze zabiegi operacyjne to: zabiegi rekonstrukcyjne, ewentualne usunięcie pocisku itd. Pacjenci wymagają fachowej psychoterapii. Pomimo szybkiego i właściwego leczenia rokowanie w przypadku wielu ran postrzałowych jest złe i śmiertelność u tej grupy chorych sięga nawet 60–70%. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest stan świadomości pacjenta. Spośród pacjentów będących w śpiączce bez reakcji lub z nieprawidłowymi reakcjami na bodźce większość umiera. Rokowanie u pacjentów z ranami postrzałowymi głowy zależy w głównej mierze od ilości energii przekazanej przez pocisk tkankom mózgu oraz trajektorii pocisku. Żle rokują postrzały, w których tor pocisku przechodzi przez układ komorowy z powodu bliskości struktur międzymózgowia.

Słowa kluczowe: postrzały głowy, otwarte urazy czaszkowo-mózgowe

Abstract. In the case of penetrating head wounds, rapid and appropriate medical intervention is important. Such procedures should consist of immediate resuscitation procedures –intubation, combating hypoxia, securing access to veins and initiating fluid administration, rapid transport to a specialized center, rapid clinical assessment, performing basic imaging and laboratory tests. In surgical cases, procedures that preserve undamaged brain tissue are preferred, often requiring the participation of an interdisciplinary team (neurosurgeon, maxillofacial surgeon, laryngologist, etc.). After surgery, treatment in an intensive care unit is necessary. Rehabilitation should be started early. Late surgical procedures include: reconstructive procedures, possible removal of the bullet, etc. Patients require professional psychotherapy. Despite rapid and appropriate treatment, the prognosis for many gunshot wounds is poor and mortality in this group of patients reaches up to 60–70%. The most important prognostic factor is the patient's state of consciousness. Of the patients who are in a coma without reaction or with abnormal reactions to stimuli, most die. The prognosis in patients with gunshot wounds to the head depends mainly on the amount of energy transferred by the bullet to the brain tissues and the bullet trajectory. Gunshot wounds in which the bullet trajectory passes through the ventricular system due to the proximity of the diencephalic structures have a poor prognosis.

Key words: head shots, open craniocerebral injuries

Podstawy monitorowania EEG w anestezjologii

Maja Planutis¹, Bartosz Kozłowski^{1, 2}

Wprowadzenie

Mózg jest najbardziej wysublimowanym ludzkim organem. Jest miejscem, które skrywa sekrety ludzkiej świadomości. Jest także miejscem działania leków powodujących znieczulenie ogólne. To zarazem jedyny podstawowy organ, którego funkcji nie monitoruje się standardowo w trakcie znieczulenia ogólnego i sedacji. Monitorowanie funkcji tego istotnego organu nie jest powszechne zarówno w Polsce, jak i poza jej granicami. Wy tłumaczeniem tego fenomenu może być fakt, że nieznanym jest jeszcze sposób bezpośredniej oceny funkcji mózgu u osób w stanie farmakologicznie wywołanej nieprzytomności. Można już skutecznie monitorować funkcjonowanie innych organów, takich jak serce czy płuca. Kardiomonitoring, monitory gazów anestetycznych, monitory objętości płuc i ciśnień w drogach oddechowych czy chociażby pomiar diurezy stanowią bezpośrednio o funkcji danego organu. W przypadku mózgowia taki parametr nie istnieje. Dodatkowym wytłumaczeniem może być także fakt, że ten konkretny rodzaj monitorowania nie został ujęty w podstawowych dokumentach prawnych traktujących o bezpieczeństwie anestezjologii [16]. Czy są to wystarczające argumenty, aby nie próbować monitorować miejsca, w którym działają leki sedacyjne, anestetyczne? Czy jednak są możliwości monitorowania funkcji mózgu u nieprzytomnych chorych, tylko ich powszechnie nie wykorzystujemy?

Do metod monitorowania funkcji mózgu zalicza się m.in. elektroencefalogram (EEG) i ocenę potencjałów wywołanych. W sposób pośredni można wykonać pomiar funkcji nerwów czaszkowych za pomocą elektromiografii. Prosta użycia i nieinwazyjność EEG sugerują użycie tego narzędzia do monitorowania funkcji mózgu podczas znieczulenia ogólnego. Pierwszego w historii zapisu fal EEG pochodzących od człowieka dokonał w 1924 roku niemiecki lekarz psychiatra profesor Hans Berger. Pierwszy zapis fal uzyskał u młodego pacjenta poddanego operacji neurochirurgicznej. Elektrody umieścił na okostnej czaszki, ostrzykując uprzednio skórę głowy lekiem znieczulenia miejscowego. Berger opublikował pierwszą pracę na temat elektroencefalografii w 1929 roku, opisując w niej fale alfa (nazywane również falami Bergera) i fale beta. W swoich opracowaniach opisywał fale EEG u osób młodych i starych, a także różnice fal EEG w zależności od aktywności mózgu czy występowania stanów patologicznych, np. guzów mózgu [8].

Jednym z głównych wyzwań, którym muszą sprostać anestezjolodzy, jest uniknięcie zbyt płytkiego lub nadmiernego znieczulenia. W przypadku zbyt płytkiego znieczulenia istnieje ryzyko wystąpienia świadomości pacjenta podczas

¹ Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Bydgoszczy

² Wydział Medyczny, Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

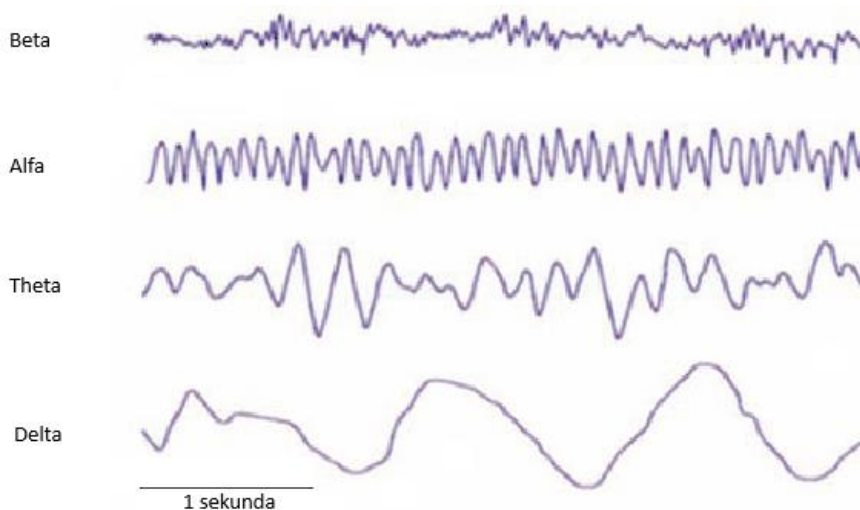
operacji, co może prowadzić do znaczącego stresu pourazowego. Z kolei nadmierne znieczulenie może skutkować powikłaniami, takimi jak supresja mózgowia, obniżenie saturacji mózgowej czy delirium pooperacyjne. Dzięki wysokiej rozdzielczości czasowej, możliwości różnorodnej analizy sygnału oraz stosunkowo niskim kosztom elektroencefalografia jest obecnie podstawowym narzędziem wspierającym lekarzy w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Jej znaczenie w anestezjologii stale rośnie, co wynika z potrzeby precyzyjnego monitorowania aktywności mózgu podczas znieczulenia ogólnego i sedacji. Właściwe wykorzystanie technologii EEG pozwala na dokładną ocenę głębokości snu anestetycznego, pozwala na prowadzenie precyzyjnej i zorientowanej na pacjenta sedacji, przez co odgrywa kluczową rolę w zapewnieniu bezpieczeństwa pacjentów poddawanych interwencjom chirurgicznym. Mechanizmy działania oraz skuteczność różnych metod monitorowania EEG w praktyce klinicznej, a także wpływ leków anestetycznych na zapis fal mózgowych, pozostają obszarem intensywnych badań i są niezwykle istotne dla zrozumienia oddziaływania środków znieczulających na układ nerwowy ośrodkowy.

Podstawy monitorowania EEG w anestezjologii

Elektroencefalogram (EEG) to elektryczna aktywność mózgu odtworzona z elektrod umieszczonych na skórze głowy i nagrana w postaci fal. Urządzenia monitorujące EEG zapisują w trybie ciągłym entropię (uporządkowanie) fal pochodzących z kory mózgu. Intensywność sygnału mierzona jest w mikrowoltach, a ich częstotliwość w hercach. Mózg zbudowany jest z milionów neuronów. Monitorowanie EEG nie pozwala na zróżnicowanie aktywności pochodzącej z pojedynczych neuronów czy pojedynczych struktur mózgowia. Fale EEG stanowią sumę elektrycznej aktywności neuronów tworzących korę mózgowia. Zapis EEG to wynik jednoczesowego i jednokierunkowego potencjału czynnościowego wygenerowanego przez neurony zlokalizowane w korze mózgu [18]. Fale mózgowe dzieli się w zależności od częstotliwości i amplitudy. Do 5 głównych fal mózgowych zalicza się fale: alfa, beta, theta, delta i gamma (rys. 1). Ich charakterystyka znajduje się w tabeli 1.

Analiza sygnałów EEG opiera się na rozdziale ich częstotliwości, co umożliwia powiązanie poszczególnych pasm – delta, theta, alfa i beta – z różnymi poziomami świadomości pacjenta [2]. Na przykład fale delta, rejestrowane przy częstotliwości do 4 Hz, są kojarzone z głębokim snem anestetycznym, natomiast fale beta, o częstotliwości 13–30 Hz, odzwierciedlają aktywność poznawczą i stan czuwania [2]. Główną zaletą EEG jest także możliwość niemal natychmiastowej rejestracji zmian w aktywności mózgowej, co jest kluczowe w dynamicznym środowisku operacyjnym [2, 8]. Jednak pomimo tych walorów nadal istnieje wyzwanie związane z interpretacją wyników, co wymaga dobrania odpowiednich narzędzi i opracowania algorytmów ułatwiających analizę. Rozdzielanie sygnałów EEG na poszczególne częstotliwości pozwala na identyfikację konkretnych stanów świadomości, co jest kluczowe do precyzyjnego monitorowania głębokości znieczulenia. Przykładem może być korelacja niskich częstotliwości fal delta

z głęboką sedacją i nieświadomością, podczas gdy fale beta i alfa mogą odzwierciedlać bardziej powierzchowne stany świadomości [2]. Dzięki temu ilość podawanego anestetyku może być dostosowana do potrzeb pacjenta, co minimalizuje ryzyko zarówno zbyt płytkiego, jak i zbyt głębokiego znieczulenia. Zmienność w reakcjach na leki występująca między pacjentami, jak wskazano w badaniach Romagnoli i wsp. [15], podkreśla potrzebę zindywidualizowanego podejścia.



Rys. 1. Główne fale mózgowie (opracowanie własne autorów na podstawie [20])

Na zapis fal EEG w trakcie znieczulenia ogólnego wpływa wiele czynników wewnętrznych, zależnych od pacjenta, jak i zewnętrznych, zależnych od środowiska (warunków panujących na sali operacyjnej). Poza tym na elektroencefalogram mogą wpłynąć również typ i jakość rozmieszczenia układu elektrod, ich biegunowość (jedno- lub dwubiegunowe, referencyjne). Do wspomnianych powyżej czynników wewnętrznych można zaliczyć ruchy gałek ocznych, mruganie, ruch i drżenia mięśni ciała oraz mimicznych, drżenia samoistne. Zwykle w EEG ukazywane jest to jako częstotliwość powyżej 20 Hz, zapis fal staje się wtedy mniej wyraźny. Również praca mięśnia sercowego, w tym zapis EKG, pozostaje w tym przypadku nie bez znaczenia. Zewnętrznymi czynnikami są bliskość pola operacyjnego, zwłaszcza przy zabiegach neurochirurgicznych, zastosowanie urządzeń do elektrokoagulacji, a także pot lub ilość użytego przewodnika używanego do naklejania elektrod EEG. Jakość zapisu EEG ma istotny związek z wiekiem chorego – u osób w wieku podeszłym sygnał EEG jest osłabiony, amplituda wychyleń jest mniejsza. Wpływ na to mają najprawdopodobniej neurodegeneracja i zanik tkanki mózgowej pacjenta oraz przebyte i aktualne choroby neurologiczne. Pewną rolę odgrywają czynniki genetyczne [6]. Niektóre artefakty fal EEG można zniwelować poprzez podanie leków zwiotczających mięśnie poprzecznie prążkowane (wpływ EMG na EEG), prawidłowe umocowanie elektrod, przyklejenie do suchej powierzchni skóry, dodanie żelu przewodzącego sygnał, zmiany w nastawach woltażu na skali “y” [6, 7].

Tabela 1. Rodzaje fal i ich charakterystyka (opracowanie własne autorów)

Rodzaj fali	Częstotliwość [Hz]	Charakterystyka	Zmiany podczas znieczulenia ogólnego
Gamma	35–100	są najbardziej zauważalne, gdy jesteśmy skoncentrowani na rozwiązywaniu konkretnego problemu. Ich częstotliwość mieści się w zakresie częstotliwości generowanej przez mięśnie (20–300 Hz), dlatego niektórzy poddają w wątpliwość ich istotność [19]	
Beta	12–20 wolne 20–30 szybkie	są symetryczne, pochodzą z płata czołowego, ich zapis jest składową prawidłowego rytmu czuwania, dominują przy otwartych oczach, pojawiają się także w niepokoju, są nieobecne przy uszkodzeniu kory mózgu [7]	akcentowane podczas stosowania leków sedujących (benzodiazepiny, barbiturany) [7]
Alfa	8–12	występują w potylicznych regionach kory mózgu po obu stronach, po stronie dominującej amplituda fal alfa jest wyższa dominują przy zamkniętych oczach i w trakcie relaksacji u dorosłych i dzieci od 13 r.ż. znikają przy otwartych oczach, przy procesach myślowych i liczeniu [7]	frontalizacja fal alfa, co oznacza „przemieszczenie się” fal alfa do kory czołowej wraz z utratą świadomości; wraz z powrotem świadomości fale alfa „powracają” do kory potylicznej [6, 12]; powstają „wrzeczona alfa” (<i>alpha-spin-ales</i>) nałożone na wolne fale delta [6, 12]
Theta	4–8	występują fizjologicznie u dzieci do 13 r.ż. i u śpiących dorosłych, występują patologicznie u dorosłych w trakcie czuwania, związane są z ogniskowymi zmianami OUN lub jako zmiany uogólnione w rozlanych zaburzeniach OUN (encefalopatie, zaburzenia metaboliczne, wodogłowie) [7]	ujawniają się w trakcie znieczulenia ogólnego, szczególnie wyindukowanego propofolem i anestetykami wziewnymi [6, 12]
Delta	0–4	dominujący rytm u niemowląt u dorosłych fizjologicznie występuje w fazie 3 (N3 – NREM z wolnymi falami) i fazie 4 (REM) snu, patologiczne fale delta występują w podkorowych zmianach ogniskowych, rozlanych zmianach chorobowych, tj. encefalopatie metabolicznej, wodogłowie, głębokie zmiany w strukturach pośrednich, najczęściej zlokalizowane są w korze czołowej u osób dorosłych, w korze potylicznej u dzieci [7]	pojawiają się w trakcie adekwatnego znieczulenia ogólnego, dominują w zapisie EEG w przypadku zbyt głębokiego znieczulenia ogólnego

Dla anestezjologa prowadzącego znieczulenie ogólne największą trudność w neuromonitorowaniu pacjenta sprawia zapis tzw. surowej fali EEG. Złożoność zapisu oraz fakt, że komercyjnie dostępne urządzenia rejestrują tylko kilkusekundowe fragmenty EEG, nie ułatwiają tej analizy. Surowe EEG jest pierwszym i najbardziej podstawowym komponentem obrazowania elektroencefalograficznego. Reprezentuje ono amplitudę wychyleń fal w czasie. W tej formie zapisu można zobaczyć jedynie morfologię fal nałożonych na siebie, co pozwala na obserwację zmian w czasie, ale nie umożliwia pełnej analizy składowych częstotliwości. Obraz EEG przedstawiany jest na układzie współrzędnych X, Y. Oś X reprezentuje czas, a oś Y woltaż, który określa amplitudę wychyleń sygnału. Jednostką woltażu jest mikrowolt (μV). Zmiany w skali woltażu mają istotny wpływ na interpretację sygnału. Zbyt duża skala woltażu może prowadzić do wypłaszczenia fali, co utrudnia szczegółową analizę zmienności sygnału. Z kolei zbyt mała skala może wyolbrzymić drobne fluktuacje, co może powodować trudności w interpretacji. Właściwe dobranie skali woltażu jest kluczowe dla uzyskania dokładnego obrazu aktywności elektrycznej mózgu. W surowym EEG nie przeprowadza się żadnej zaawansowanej analizy częstotliwościowej, jak ma to miejsce w przypadku spektrum mocy czy spektrogramu.

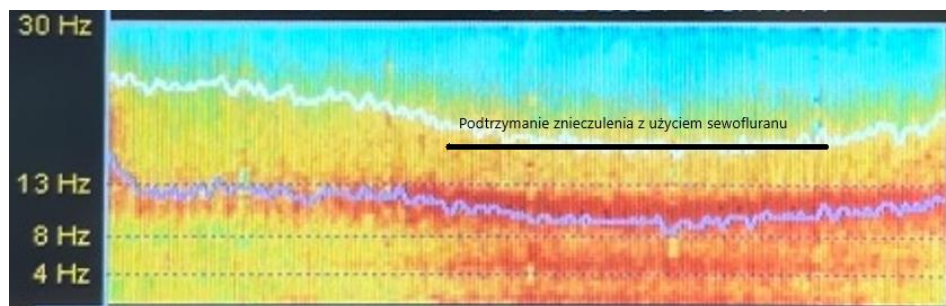
Spektrum mocy jest kluczowym komponentem analizy EEG, który pozwala na głębszą interpretację aktywności elektrycznej mózgu w odniesieniu do częstotliwości. Umożliwia uzyskanie informacji o rozkładzie mocy sygnałów EEG w poszczególnych zakresach częstotliwościowych. W tym celu wykorzystuje się technikę analityczną, jaką jest transformacja Fouriera (oblicza moc – amplitudę podniesioną do kwadratu – dla każdej z częstotliwości sygnału). W efekcie dzięki spektrum mocy można uzyskać informacje o tym, które częstotliwości dominują w danym momencie, a które są mniej wyraźne.

Spektrogram to zaawansowana technika wizualizacji danych EEG. To narzędzie, które nie tylko dostarcza informacji o rozkładzie mocy fal w różnych zakresach częstotliwości, lecz także uwzględnia zmienność tych fal w czasie, co pozwala na dokładniejszą analizę ich dynamiki. Jest to szczególnie przydatne w monitorowaniu zmian w aktywności mózgu, które zachodzą na przestrzeni godzin, minut, a nawet sekund [7]. Aby stworzyć spektrogram, najpierw analizuje się sygnał EEG w oknach czasowych, a następnie oblicza się spektrum mocy dla każdego z tych segmentów z użyciem takich technik, jak transformacja Fouriera. W rezultacie otrzymuje się trójwymiarową reprezentację, w której:

- oś X reprezentuje czas, który pokazuje, jak aktywność mózgu zmienia się w różnych momentach,
- oś Y to częstotliwość – pokazuje różne pasma częstotliwości fal EEG (np. fale alfa, beta, delta, theta),
- oś Z reprezentuje moc sygnału w danej częstotliwości, wyrażoną w jednostkach decybeli (dB). Często moc jest także kodowana kolorami, spośród których czerwony lub żółty wskazują na wyższą moc, a granatowy lub niebieski na moc niższą.

Tego rodzaju przedstawienie umożliwia szybszą identyfikację zmieniających się wzorców aktywności mózgowej. Dzięki kolorowemu kodowaniu intensywności spektrogram jest bardzo intuicyjnym narzędziem do analizy zmian w EEG, co

daje możliwość ścisłego monitorowania dynamiki aktywności mózgu w odpowiedzi na różne bodźce [6]. Przykładowy spektrogram przedstawiono na rysunku 2.



Rys. 2. Spektrogram – znieczulenie ogólne wywołane sewofluranem (źródło: materiały własne autorów)

Ważnym aspektem monitorowania EEG jest również zdolność do zidentyfikowania supresji w zapisie EEG (*burst suppression*), która wskazuje na głęboką supresję mózgu i jest predyktorem zwiększonego ryzyka zgonu pooperacyjnego [15]. W tym kontekście technologia EEG staje się kluczowym narzędziem w redukcji ryzyka powikłań pooperacyjnych i optymalizacji dawkowania anestetyków [17]. Równocześnie rozwój automatycznych systemów interpretacji pozwala na uproszczenie procesu monitorowania EEG [15]. Systemy te integrują dane czasowe i częstotliwościowe, umożliwiając interpretację wyników bez bardzo specjalistycznej wiedzy. Badania wskazują, że zastosowanie tych technologii może zmniejszać ryzyko powikłań takich jak delirium pooperacyjne, które jest szczególnie niebezpieczne w przypadku pacjentów starszych [15].

Jednym z bardziej zaawansowanych wskaźników monitorowania głębokości znieczulenia jest indeks bispektralny (BIS), który został opracowany w celu uproszczenia analizy sygnałów EEG. BIS wykorzystuje logarytmiczne stosunki mocy pasm EEG, co zapewnia intuicyjną interpretację głębokości znieczulenia [2, 10]. Zakres wartości BIS od 40 do 60 wskazuje na adekwatny poziom hipnozy, który umożliwia przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego, podczas gdy wartości poniżej 40 oznaczają głęboką supresję aktywności mózgu [10].

Wpływ wybranych leków na zapis EEG

Zrozumienie wpływu różnych anestetyków na zapis EEG jest kluczowe dla optymalizacji monitorowania głębokości znieczulenia. Analiza działania propofolu oraz środków wziewnych, a także specyficznego wpływu ketaminy ujawnia różnorodność mechanizmów neurofizjologicznych, które determinują charakterystykę fal mózgowych. Obserwacje służą do bardziej precyzyjnego dostosowania terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów oraz do minimalizowania ryzyka powikłań okołoperacyjnych.

Propofol

Propofol to lek anestetyczny, którego działanie nasenne spowodowane jest między innymi poprzez oddziaływanie na podjednostkę beta receptora GABA-A. Propofol, łącząc się z receptorem GABA-A, prowadzi do otwarcia kanałów chlorkowych w błonie komórkowej neuronu, umożliwia ich napływ do wnętrza komórki, powodując jej hiperpolaryzację, czyli zmniejszenie potencjału błonowego. Hamowanie aktywności neuronów, szczególnie w obrębie wzgórza, jest kluczowe w przekazywaniu informacji na drodze kora – wzgórze – kora. Zmniejsza to zdolność mózgu do przetwarzania i reagowania na bodźce zewnętrzne. Efekt ten jest podstawą znieczulenia ogólnego, ponieważ uniemożliwia świadome (kora mózgu) postrzeganie bodźców zewnętrznych przez pacjenta [14]. Znieczulenie ogólne wywołane przez anestetyki, takie jak propofol, prowadzi do charakterystycznych zmian w aktywności EEG. Trzy główne zmiany, które opisują „standardowe” znieczulenie ogólne, to pojawienie się fal o bardzo niskiej częstotliwości (<1 Hz), fal delta oraz wrzecion alfa. W czasie sedacji, gdy stężenie anestetyku jest niskie, w zapisie EEG (szczególnie w rejonach czołowych) dominują fale beta (12–20 Hz), które są typowe dla aktywności mózgu w stanach czuwania i koncentracji. Wraz ze wzrostem stężenia anestetyku, zmienia się dominująca częstotliwość fal, pojawiają się fale alfa (8–12 Hz), co wskazuje na rozpoczęcie procesu relaksacji i uspokojenia [6, 12]. Fale alfa, które normalnie występują w regionie potylicznym, w trakcie indukcji znieczulenia zaczynają „przesuwać się” ku regionom czołowym mózgu. Zjawisko to znane jest jako anteryoryzacja fal alfa. Przesunięcie fal alfa do czołowej części mózgu wskazuje na zmieniający się stan świadomości pacjenta oraz na stopniową modyfikację aktywności mózgowej [6, 12]. Po indukcji i kontynuacji podawania anestetyku pojawiają się fale wolne, w tym fale delta. Po ich pojawieniu się dalsze zwiększanie stężenia anestetyku może prowadzić do supresji mózgowia. Analiza spektralna EEG podczas utraty i odzyskiwania świadomości po zastosowaniu propofolu ukazuje zmiany w dystrybucji mocy fal mózgowych, takie jak spadek mocy pasma alfa w fazie odzyskiwania świadomości [17]. Dzięki temu możliwe jest precyzyjne dopasowanie dawek anestetyku w czasie rzeczywistym, co minimalizuje ryzyko powrotu świadomości oraz zwiększa bezpieczeństwo pacjenta podczas zabiegu operacyjnego (rys. 2).

Anestetyki wziewne

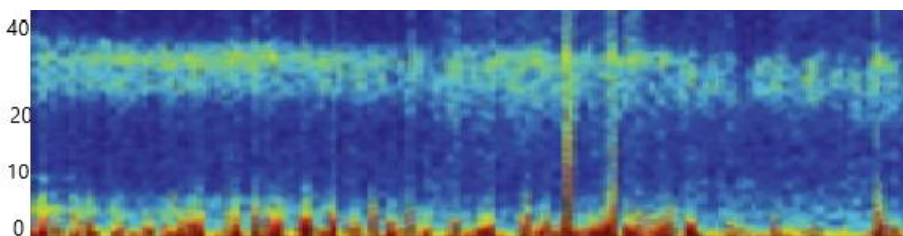
Środki wziewne, takie jak izofluran, sewofluran czy desfluran, wywołują odmienne efekty w zapisie EEG w porównaniu z propofolem, co wynika z różnych mechanizmów ich działania. Powodują one uogólnione „spowolnienie” zapisu EEG, co objawia się przesunięciem mocy w kierunku pasm niższych częstotliwości, takich jak delta i theta. Przy wysokich stężeniach, środki te mogą prowadzić do wystąpienia zjawiska *burst suppression*, które jest wskaźnikiem bardzo głębokiego znieczulenia i może wiązać się z poważnymi powikłaniami [9, 11]. Mechanizm działania środków wziewnych obejmuje ich wpływ na układ

glutaminergiczny oraz nasilenie hamowania GABA-ergicznego, co prowadzi do dominacji fal delta i theta w zapisie EEG [5, 11]. Indywidualne różnice w reakcjach pacjentów, takie jak wiek czy obecność przewlekłych chorób, podkreślają konieczność personalizowanego monitorowania EEG w celu zapewnienia odpowiedniej głębokości znieczulenia. Podaż sewofluranu w dawkach poniżej 1 MAC (minimalne stężenie pęcherzykowe) powoduje pojawienie się w EEG wolnych oscylacji delta oraz odpowiednich włókien alfa – podobnie jak to dzieje się w przypadku propofolu [1]. Sugeruje to podobny mechanizm działania tych anestetyków. Jednak w przypadku podaży sewofluranu obserwuje się także fale theta, co z kolei sugeruje, że mechanizm działania tego anestetyku nie jest GABA-ergiczny [1]. Na rysunku 3 przedstawiono spektrogram EEG uzyskiwany podczas znieczulenia wziewnego za pomocą sewofluranu.

Ketamina

Ketamina jest lekiem, który w mózgu wiąże się z receptorem N-metylo-D-asparginianowym (NDMA). Działa na interneurony hamujące poprzez blokowanie receptorów NMDA, przez co prowadzi do zwiększonej aktywności neuronów pobudzających. Dodatkowo wywołuje działanie agonistyczne na receptory opioidowe. Efektem działania ketaminy jest wystąpienie funkcjonalnej dysocjacji między układem limbicznym a układem wzgórzowo-korowym [14]. Po użyciu ketaminy w obrazie EEG nie występują „typowe” dla propofolu wrzeciona alfa nałożone na fale delta. Obserwuje się wzmoczoną aktywność w zakresie wysokich oscylacji beta, co odróżnia ketaminę od większości anestetyków, które zazwyczaj generują fale o niższej częstotliwości [13]. Brak fal delta bądź zmniejszenie ich natężenia oraz wzmoczone oscylacje beta są wyróżnikiem ketaminy. W tym kontekście istotne staje się krytyczne analizowanie neurofizjologicznego wpływu tego anestetyku, szczególnie w porównaniu z tradycyjnymi anestetykami opartymi na receptorach GABA A, które redukują aktywność w wyższych pasmach częstotliwości EEG [4]. Podawanie ketaminy prowadzi do charakterystycznego stanu dysocjacyjnego, który wyraźnie różni się od efektów indukowanych przez propofol lub środki wziewne. W EEG stan ten widoczny jest jako intensywna aktywność beta, co wskazuje na unikalną dynamikę mózgu, w której pacjent pozostaje nieświadomy, ale jego ciało może zachować podstawowe odruchy ruchowe [15]. Działanie ketaminy, oparte na jej zdolności do hamowania transmisji synaptycznej receptorów NMDA, ma szczególne znaczenie w procedurach, w których wymagana jest szybka regeneracja funkcji mózgowych po znieczuleniu. Zastosowanie ketaminy w takich sytuacjach może być bardziej korzystne niż użycie innych anestetyków, choć wymaga dokładnego zrozumienia jej specyficznego wpływu na aktywność neuronalną [3]. Ten unikalny mechanizm działania ketaminy podkreśla potrzebę dalszych badań, które mogą poszerzyć wiedzę na temat jej zastosowań klinicznych. Zróznicowanie działania tego anestetyku stanowi niewątpliwą trudność dla używającego go anestezjologa. Jednym z kluczowych problemów w monitorowaniu pacjentów, którym podano ketaminę, jest brak

bezpośredniej korelacji między indeksami prezentowanymi przez aparaty do pomiaru głębokości znieczulenia a stanem świadomości pacjenta. Zastosowanie ketaminy powoduje, że utrzymują się wysokie wartości indeksów przy jednoczesnym braku świadomości pacjenta. Stanowi to bardzo poważne ograniczenie standardowych metod oceny głębokości znieczulenia i wymaga posługiwania się bardziej precyzyjnymi narzędziami, jakimi są surowe EEG albo spektrum mocy EEG [6]. Unikalne efekty neurofizjologiczne ketaminy mogą być szczególnie przydatne w procedurach operacyjnych u pacjentów starszych lub z chorobami neurodegeneracyjnymi. W przypadku tych grup populacyjnych ograniczona zdolność generowania rytmów alfa w EEG może stanowić istotne wyzwanie podczas stosowania tradycyjnych anestetyków, takich jak propofol. Mechanizm działania ketaminy, wywołujący oscylacje beta, oferuje odpowiedni stan hipnotyczny bez konieczności indukcji fal delta, co czyni ten środek bardziej skutecznym w takich przypadkach [13]. Charakterystyka ketaminy, która obejmuje jej neuroprotektoryjne działanie, może również minimalizować ryzyko uszkodzeń mózgu, co może być istotne u chorych z istniejącymi schorzeniami neurologicznymi [6]. Niemniej jednak wymagane są dalsze badania nad długoterminowym wpływem ketaminy na funkcje poznawcze oraz stabilność neurofizjologiczną pacjentów (rys. 3).



Rys. 3. Spektrogram znieczulenia ogólnego z zastosowaniem ketaminy (źródło: materiały własne autorów)

Podsumowanie

EEG dzięki swojej wysokiej rozdzielczości czasowej jest niezastąpionym narzędziem w ocenie głębokości znieczulenia. Analiza pasm częstotliwości, takich jak delta, theta, alfa i beta, pozwala na precyzyjne odwzorowanie poziomu świadomości pacjenta, co umożliwia dostosowanie dawki anestetyku do indywidualnych potrzeb. Ten sposób monitorowania wspierany nowoczesnymi algorytmami analizy sygnałów, takimi jak transformacja Fouriera, pozwala na identyfikację zmian w czasie rzeczywistym, co sprzyja optymalizacji znieczulenia ogólnego lekami anestetycznymi. Analiza wpływu leków na aktywność mózgu ukazuje ponadto różnorodność mechanizmów neurofizjologicznych. Stosowanie monitorowania EEG umożliwia precyzyjne dawkowanie anestetyków dożylnych i wziewnych, co jest niezwykle istotne w minimalizowaniu ryzyka powikłań neurologicznych, takich jak: zaburzenia funkcji poznawczych, delirium

okołooperacyjne, co ma szczególne znaczenie u pacjentów w starszym wieku. Perspektywy na przyszłość sugerują rozwój technologii EEG w kierunku integracji z innymi narzędziami monitorującymi, takimi jak funkcjonalna spektroskopia w bliskiej podczerwieni (fNIRS), co mogłoby jeszcze bardziej zwiększyć precyzję monitorowania. Monitorowanie EEG pozostaje najprostszym i najbardziej dostępnym sposobem pośredniego monitorowania aktywności mózgu podczas znieczulenia ogólnego i sedacji. Nieliczne wątpliwości i niejasności związane z monitorowaniem EEG podczas znieczulenia ogólnego i sedacji nie powinny przysłaniać przeważającej ilości zalet z jego stosowania i ten rodzaj monitorowania powinien być powszechnie stosowany podczas każdego zabiegu operacyjnego, podczas którego podawane są anestetyki. W najbliższej przyszłości nauka „czytania” EEG powinna również znaleźć się w programie specjalizacji z anestezjologią i intensywnej terapii, co z pewnością przyczyniłoby się do zwiększenia świadomości w kontekście zalet tej metody monitorowania.

Piśmiennictwo

1. Akeju O., Westover M.B., Pavone K.J., Sampson A.L., Hartnack K.E., Brown E.N., Purdon P.L. (2014) Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence. *Anesthesiology* 121: 990–998.
2. Al-Kadi M.I., Reaz M.B., Ali M.A. (2013) Evolution of electroencephalogram signal analysis techniques during anesthesia. *Sensors (Basel)* 13(5): 6605–6635.
3. Cascella M. (2016) Mechanisms underlying brain monitoring during anesthesia: limitations, possible improvements, and perspectives. *Korean J Anesthesiol* 69(2): 113–120.
4. Fahy B.G., Chau D.F. (2018) The technology of processed electroencephalogram monitoring devices for assessment of depth of anesthesia. *Anesth Analg* 126(1): 111–117.
5. Hemmings H.C. Jr, Akabas M.H., Goldstein P.A., Trudell J.R., Orser B.A., Harrison N.L. (2005) Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol Sci* 26: 503–510.
6. Hight D.F., Kaiser H.A., Sleigh J.W., Avidan M.S. (2020) An updated introduction to electroencephalogram-based brain monitoring during intended general anesthesia. *Can J Anesth* 67: 1858–1878.
7. https://www.medicine.mcgill.ca/physio/vlab/biomed_signals/eeg_n.htm (dostęp: 20.02.2025).
8. İnce R., Adanır S., Sevmez F. (2021) The inventor of electroencephalography (EEG): Hans Berger (1873-1941). *Childs nerv syst* 37(9): 2723–2724.
9. Kowalczyk M. (2017) Okołooperacyjne monitorowanie funkcji ośrodkowego układu nerwowego. *Anestezjologia i Ratownictwo* 11: 336–341.

10. Kreuzer M. (2017) EEG based monitoring of general anesthesia: taking the next steps. *Front Comput Neurosci* 22(11): 56.
11. Lee K.H., Egan T.D., Johnson K.B. (2021) Raw and processed electroencephalography in modern anesthesia practice: a brief primer on select clinical applications. *Korean J Anesthesiol* 74(6): 465–477.
12. Purdon P.L., Sampson A., Pavone K.J., Brown E.N. (2015) Clinical electroencephalography for anesthesiologists: Part I: Background and basic signatures. *Anesthesiology* 123(4): 937–960.
13. Rajan S., Gollapudy S., Cherian V.T., Yang H., Theard M.A., Garcia P. (2024) EEG monitoring in the surgical patient. *Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care*.
14. Reves J.G., Glass P., Lubarsky D., McEvoy M., Martinez-Ruiz R. (2012) *Anestetyki dożylnie*. [W:] *Anestezjologia*, red. R.D. Miller, Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.
15. Romagnoli S., Franchi F., Ricci Z. (2019) Processed EEG monitoring for anesthesia and intensive care practice. *Minerva Anesthesiol* 85(11): 1219–1230.
16. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 grudnia 2016 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki zdrowotnej w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii (Dz.U. 2016 poz. 2218 z póź. zm.).
17. Shin H.W., Kim H.J., Jang Y.K., You H.S., Huh H., Choi Y.J., Choi S.U., Hong J.S. (2020) Monitoring of anesthetic depth and EEG band power using phase lag entropy during propofol anesthesia. *BMC Anesthesiol* 26, 20(1): 49.
18. Webster J., Nimunkar A., Clark J. (2010) *Medical instrumentation: application and design*. 4th ed. New York: John Wiley & Sons.
19. Whitham E., Lewis T., Pope K., Fitzgibbon S., Clark R., Loveless S., De Los Angeles D., Wallace A., Broberg M., Willoughby J. (2008) Thinking activates EMG in scalp electrical recordings. *Clin Neurophysiol* 119(5): 1166–1175.
20. Nambiar A., Rajagopal S., Subramaniam S. (2023) Detection of Four Class Motor Imagery from EEG Signal for Brain-Computer Interface Applications. [W:] *Applied Mathematics, Modeling and Computer Simulation*, red. C.-H. Chen et al.

Fundamentals of EEG monitoring in anaesthesiology

Streszczenie. Monitorowanie elektroencefalograficzne (EEG) jest istotnym narzędziem wspierającym ocenę głębokości znieczulenia ogólnego. Pomimo centralnej roli mózgu jako miejsca działania anestetyków jego funkcje nie są rutynowo monitorowane, co może prowadzić do niedostatecznego lub nadmiernego znieczulenia, a w konsekwencji do powikłań śród- i pooperacyjnych. EEG, dzięki swojej wysokiej rozdzielczości czasowej oraz nieinwazyjnemu charakterowi, pozwala na bieżącą analizę aktywności mózgowej, umożliwiając bardziej precyzyjne dostosowanie dawki anestetyku do indywidualnych potrzeb pacjenta. W publikacji przedstawiono m.in. zasady interpretacji zapisu EEG,

w tym analizę surowych fal, spektrum mocy i spektrogramów. Omówiono również wpływ wybranych anestetyków – propofolu, środków wziewnych oraz ketaminy – na zapis EEG oraz ich odmienny wpływ na poszczególne pasma częstotliwości. EEG stanowi skuteczne i dostępne narzędzie neuromonitorowania, które powinno być standardem podczas każdego znieczulenia ogólnego.

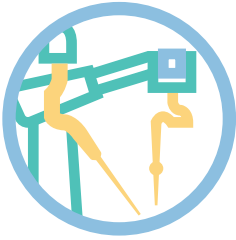
Słowa kluczowe: elektroencefalografia (EEG), znieczulenie ogólne, ocena głębokości znieczulenia

Abstract. Electroencephalographic (EEG) monitoring is a critical component of the assessment of the depth of general anesthesia. Despite the central role of the brain as the site of anesthetic action, its functions are not routinely monitored. This can lead to inadequate or excessive anesthesia and, consequently, intra- and postoperative complications. Electroencephalography (EEG) is a valuable tool in anesthesiology due to its high temporal resolution and non-invasive nature. It allows for continuous analysis of brain activity, enabling precise adjustment of the anesthetic dose to the needs of each individual patient. The article expounds upon the principles of EEG recording interpretation, encompassing the analysis of raw waveforms, power spectra, and spectrograms. The text goes on to explore the impact of particular anesthetics, namely propofol, inhalants, and ketamine, on electroencephalogram (EEG) recordings. It delves into the distinct effects these substances exert on specific frequency bands, offering a comprehensive analysis of their neurological implications. Electroencephalography (EEG) is a neuromonitoring tool that is both effective and accessible. It should be utilized as a standard procedure during any general anesthesia.

Key words: electroencephalography (EEG), general anesthesia, depth of anesthesia

Rozdział II

**CHOROBY UKŁADU ODDECHOWEGO,
SERCOWO-NACZYNIOWEGO,
POKARMOWEGO
MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWEGO**



Postępowanie okołoperacyjne w endoskopowych operacjach zatok przynosowych (FESS) – aktualne wytyczne

Jakub Zblewski¹, Bartosz Kozakiewicz²,
Krzysztof Dalke^{1,3}, Katarzyna Sierakowska^{2,3}

Wstęp

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP; z ang. CRS – *chronic rhinosinusitis*) to często występująca choroba o wieloczynnikowym podłożu, obejmująca przewlekły stan zapalny błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Jest istotnym problemem dla systemu opieki zdrowotnej oraz wyzwaniem zdrowotnym w kontekście populacyjnym. W 2020 roku przedstawiono nową wersję europejskich wytycznych dotyczących zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa (EPOS) [1, 2]. Jest to aktualizacja wersji zaleceń publikowanych w latach 2005, 2007 i 2012. Dane dotyczące chorobowości na PZZP są bardzo rozbieżne w zależności od kontynentu, kraju i regionu. Szacuje się, iż w Europie PZZP dotyka od 5% do 12% populacji ogólnej [1–4]. Schorzenie definiuje się jako stan zapalny trwający ponad 12 tygodni, w którym objawy nie ustępują całkowicie [5]. PZZP może występować w dwóch głównych postaciach: z polipami nosa lub bez nich [6].

Do kluczowych objawów zalicza się obrzęk błony śluzowej nosa, gęstą wydzielinę, bóle głowy i twarzy, utratę węchu oraz trudności w oddychaniu przez nos. Mechanizm powstawania tej choroby jest bardzo złożony i obejmuje dysfunkcję układu odpornościowego, infekcje drobnoustrojowe, zmiany w składzie mikrobioty górnych dróg oddechowych, a także współistnienie schorzeń autoimmunologicznych, takich jak zespół Sjögrena. PZZP jest także powiązane z astmą, POChP, hipogammaglobulinemią oraz refluksem żołądkowo-przełykowym. Około 25% pacjentów z astmą choruje również na PZZP [1, 2]. Istotną rolę odgrywają także czynniki środowiskowe, takie jak zanieczyszczone powietrze, dym papierosowy, alergenów oraz inne szkodliwe substancje obecne w otoczeniu [4, 6, 7].

Leczenie przewlekłego zapalenia zatok zależy od nasilenia objawów, obecności polipów nosa oraz indywidualnych cech pacjenta. Metody farmakologiczne zakładają stosowanie sterydów donosowych razem z płukaniem jamy nosa roztworami soli fizjologicznych lub bez płukania. Krótkie cykle doustnych sterydów mogą być rozważane, jeśli stan zapalny utrzymuje się pomimo leczenia miejscowego oraz w przypadku obecności rozległych polipów nosa. Antybiotykoterapia może być stosowana przez dłuższy czas (np. trzy tygodnie), brak jest jednak konsensusu co do jej rutynowego zalecania w PZZP. Pomocne w zmniejszaniu reakcji

¹ Oddział Otolaryngologiczny, Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr. Władysława Biegańskiego w Grudziądzu

² Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr. Władysława Biegańskiego w Grudziądzu

³ Wydział Medyczny, Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

alergicznym mogą okazać się leki przeciwhistaminowe [8]. Pacjenci powinni unikać alergenów, które nasilają obrzęk błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Gdy leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne – stosuje się metody chirurgiczne.

Endoskopowa operacja zatok przynosowych (FESS, z ang. *Functional Endoscopic Sinus Surgery*) jest uznawaną metodą leczenia przewlekłych zapalnych schorzeń zatok oraz innych patologii tej okolicy, w szczególności tych opornych na leczenie farmakologiczne. Opóźnienie interwencji chirurgicznej może wpłynąć negatywnie na jej długoterminowe efekty [9].

Sukces zabiegu FESS zależy od właściwego przygotowania pacjenta do operacji, optymalizacji warunków podczas zabiegu oraz skutecznego postępowania pooperacyjnego.

Pomimo postępu w opiece okołoperacyjnej różnice w stosowanych praktykach i brak ujednoliconych wytycznych nadal stanowią wyzwanie, wskazując na potrzebę dalszych badań. Dobra współpraca pomiędzy zespołem anestezyjologicznym i chirurgicznym w trakcie przeprowadzania zabiegu FESS jest kluczowa dla osiągnięcia optymalnych dla pacjenta wyników leczenia. Wybór rodzaju znieczulenia i techniki zabiegowej odgrywa kluczową rolę, ponieważ wpływa na wyniki operacyjne oraz doświadczenia pacjentów. W pracy szczegółowo omówiono każdy z etapów opieki okołoperacyjnej w endoskopowych operacjach zatok przynosowych.

Wyniki przeglądu

1. Okres przedoperacyjny

Obejmuje diagnostykę pacjentów z objawami PZZP i kwalifikację do zabiegu FESS. Do zadań lekarza należy szczegółowe zebranie wywiadu medycznego, zlecenie badań laboratoryjnych i obrazowych. Wykazano, że skuteczna komunikacja i dogłębna edukacja przedoperacyjna zwiększają gotowość i zadowolenie pacjentów, a także łagodzą niepokój [10].

A. Diagnostyka i kwalifikacja pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych

Wywiad medyczny odgrywa kluczową rolę w diagnostyce i planowaniu leczenia pacjenta. Jest to jedno z podstawowych narzędzi pracy lekarza, pozwalające na zrozumienie problemów zdrowotnych pacjenta, ich kontekstu oraz potencjalnych przyczyn. Otolaryngolog powinien zebrać od pacjenta informacje obejmujące:

- charakter objawów: m.in. przewlekły wyciek z nosa, niedrożność nosa, bóle głowy, uczucie rozpierania twarzoczaszki, wydzielina z nosa (katar przedni lub tylny), upośledzenie węchu; dla dokumentacji powyższych objawów przydatny może okazać się formularz SNOT-22 (Sino-nasal Outcome Test), który wymienia 22 najczęstsze objawy w PZZP z oceną nasilenia w skali od 0–5 oraz wskazaniem 5 najbardziej dokuczliwych spośród powyższych (tab. 1) [11, 12];

Tab. 1. Ocena jakości życia u pacjentów z PZZP – formularz SNOT-22

Lp.	Rozważ, jak poważne są te problemy i jak często się zdarzają? Zaznacz na skali -->	Dolegliwości					Najbardziej istotne objawy (5)	
		nie występują	bardzo nieznacznie nasilone	nieznacznie lub średnio nasilone	umiarkowane	poważne		bardzo nasilone
1	upośledzenie drożności nosa	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
2	kichanie	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
3	wycieki wodniste z nosa	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
4	kaszel	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
5	spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
6	wycieki śluzowe lub śluzowo-ropne (gęste)	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
7	zatykanie uszu lub uczucie pełności w uszach	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
8	zaburzenia równowagi	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
9	ból ucha	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
10	ból lub rozpieranie na twarzy	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
11	trudności w zasypianiu	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
12	wstawanie w nocy	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
13	niewysypianie się	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
14	uczucie zmęczenia po przebudzeniu	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
15	męczliwość	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
16	zaburzenia produktywności	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
17	zaburzenia koncentracji	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
18	frustracja/zmęczenie/rozdrażnienie	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
19	smutek	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
20	zakłopotanie	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
21	utrata węchu lub smaku	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
22	konieczność wydmuchiwania nosa	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>

- wcześniejsze leczenie farmakologiczne (np. sterydoterapia, antybiotyki, leki przeciwhistaminowe), odpowiedź na terapię zachowawczą;
- choroby współistniejące, m.in: alergiczny nieżyt nosa, astma, polipy nosa, mukowiscydoza, choroby autoimmunologiczne, a także choroby przewlekłe, takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroby tarczycy czy zaburzenia krzepnięcia krwi;
- historię wcześniejszych zabiegów w obrębie nosa i zatok;
- obecność ewentualnych uczuleń, zwłaszcza na leki.

W kolejnym kroku lekarz powinien przeprowadzić badanie kliniczne pacjenta. Polega ono na bezpośredniej ocenie stanu zdrowia pacjenta za pomocą obserwacji, badania fizykalnego i prostych testów diagnostycznych. Powinno ono obejmować:

- ocenę endoskopową jamy nosa: obecność polipów, wydzieliny ropnej, obrzęku błony śluzowej oraz ewentualne zmiany anatomiczne (np. skrzywienie przegrody, przerost małżowin nosowych) – preferencyjnie z wykorzystaniem kwestionariusza Lund i Kennedy’ego (tab. 2) [11];
- palpację okolicy zatok przynosowych w celu identyfikacji bolesności czy obrzęków.

Tab. 2. Ocena endoskopowa jamy nosa – kwestionariusza Lund i Kennedy’ego

	jama nosa	
	strona lewa	strona prawa
polipy	0/1/2	0/1/2
obrzęk	0/1/2	0/1/2
wydzielina	0/1/2	0/1/2
polipy:	0 – brak 1 – ograniczone do przewodu nosowego środkowego 2 – w przewodzie nosowym wspólnym	
obrzęk:	0 – brak 1 – niewielki, średni obrzęk 2 – polipowato zmieniona błona śluzowa	
wydzielina:	0 – brak 1 – śluzowa 2 – gęsta, ropna	

Przed zakwalifikowaniem pacjentów z PZZP do leczenia chirurgicznego należy wykonać badania obrazowe. Tomografia komputerowa zatok przynosowych jest „złotym” standardem w diagnostyce PZZP [5]. w ocenie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych przewagę nad tradycyjną tomografią komputerową ma wielorzędowa tomografia komputerowa (MDCT, z ang. *Multi-Detector Computed Tomography*). Pozwala ona na uzyskanie obrazów o wysokiej rozdzielczości w wielu płaszczyznach, co umożliwia szczegółową ocenę anatomii zatok oraz wszelkich możliwych patologii, takich jak polipy, pogrubienie błony śluzowej

nosa czy deformacje kostne. W porównaniu z tradycyjną tomografią komputerową zatok wykonywana jest ona w krótszym czasie i z obniżeniem dawki promieniowania przy zachowaniu wysokiej jakości obrazu [13].

Konwencjonalne RTG nie jest już zalecane ani w ostrym, ani przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych [1, 2]. Skala Lund-Mackaya (LMS) jest obiektywnym narzędziem pozwalającym w prosty sposób ocenić ciężkość zmian zapalnych zatok w badaniu tomografii komputerowej (tab. 3) [14]. Wynik LMS wynoszący 2 lub mniej punktów ma wysoką ujemną wartość predykcijną, natomiast wynik LMS – 5 i więcej ma wysoką wartość predykcijną dodatnią – wyraźnie wskazującą na rozpoznanie PZZP [1, 2].

Wszystkie powyższe kwestionariusze – razem z dobrze zebrany wywiadem lekarskim – pozwalają ocenić, czy pacjent wymaga wprowadzenia leczenia ogólnoustrojowego i/lub zakwalifikowania do operacji FESS. Dodatkowo laryngolog może wywnioskować, czy pacjent przestrzega zaleceń, jakie są efekty oraz ewentualne działania niepożądane leczenia [11].

Tab. 3. Zaawansowanie zmian zapalnych CRS na podstawie tomografii komputerowej zatok przynosowych – skala Lund-Mackaya [14]

Zatoki	Strona prawa	Strona lewa
Szczękowa	0–2 pkt	0–2 pkt
Sitowie przednie	0–2 pkt	0–2 pkt
Sitowie tylne	0–2 pkt	0–2 pkt
Klinowa	0–2 pkt	0–2 pkt
Czołowa	0–2 pkt	0–2 pkt
Kompleks ujściowo-przewodowy	0/2 pkt	0/2 pkt
Łącznie:		

Zatoki: 0 – brak zmian zapalnych, 1 – częściowe zacienienie, 2 – całkowite zacienienie; Kompleks ujściowo-przewodowy: 0 – drożny, 2 – niedrożny.

B. Niezbędne badania u pacjentów zakwalifikowanych do operacji FESS

Przed zabiegiem chirurgicznym pacjent przechodzi szereg badań dodatkowych, takich jak:

- wizyta w poradni anestezjologicznej – lekarz ocenia aktualny stan zdrowia pacjenta, przebyte zabiegi operacyjne, współistnienie chorób przewlekłych, przyjmowanie leków na stałe, uczulenia na leki w wywiadzie, ewentualne trudności w intubacji. Wszelkie informacje odnotowuje na karcie anestezjologicznej bądź w systemie danych medycznych, a w razie potrzeby zaleca wykonanie dodatkowych konsultacji lekarskich;
- wymaz z nosa oceniający obecność kolonii MRSA – w przypadku dodatniego wyniku konieczna jest ich eradykacja – np. 3x dziennie przez 5 dni stosowanie maści do nosa z mupirocyną [15];
- spirometria: u pacjentów z astmą lub innymi przewlekłymi chorobami układu oddechowego;

- RTG klatki piersiowej – w szczególności u palaczy tytoniu i osób z dusznością, dużą męczliwością wysiłkową i pacjentów starszych;
- w niektórych przypadkach przydatny może okazać się rezonans magnetyczny (MRI), szczególnie w diagnostyce zmian nowotworowych lub podejrzenia powikłań wewnątrzczaszkowych;
- badania laboratoryjne na czczo tuż przed operacją (najczęściej doba przed zabiegiem FESS): morfologia krwi z pełnym różnicowaniem – m.in. w celu oznaczenia bezwzględnej liczby eozynofiliów, poziom IgE całkowitego, układ krzepnięcia, elektrolity, kreatynina, poziom glukozy, miano antygenu HbsAg, przeciwciała anti-HCV, grupa krwi ze specyficznymi przeciwciałami.

C. Przygotowanie farmakologiczne przed zabiegiem FESS

Pacjent zakwalifikowany do zabiegu FESS wymaga odpowiedniego przygotowania farmakologicznego, które ma na celu zredukowanie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Pozwala ono zmniejszyć polipy jam nosa, ograniczyć intensywność krwawienia z nosa, a tym samym skutkuje poprawą widoczności dla operatora i zwiększeniem bezpieczeństwa zabiegu. Właściwe przygotowanie się pacjenta do operacji potęguje pozytywne wyniki leczenia i polepsza jego samopoczucie po zabiegu. Należy pouczyć pacjenta, że brak stosowania się do zaleceń lekarskich skutkować może odroczeniem planowanego zabiegu FESS. Stosuje się:

- płukanie zatok: przez minimum 4 tygodnie przed zabiegiem operacyjnym płukanie jam nosa roztworem soli fizjologicznej lub solą hipertoniczną 2–3 razy dziennie; w przypadku zaawansowanych zmian zapalnych lekarz może zalecić dodanie sterydów do roztworu soli (np. budezonidu);
- steroidoterapię miejscową: regularne stosowanie steroidów donosowych w postaci sprayów przez 2–4 tygodnie przed zabiegiem zmniejsza obrzęk błony śluzowej i poprawia warunki operacyjne;
- steroidoterapię ogólnoustrojową: krótkie cykle doustnych glikokortykosteroidów (np. metyloprednizolonu) stosowane w przypadku zaawansowanych przerostów i zmian zapalnych błon śluzowych nosa i zatok;
- antybiotykoterapię: mimo iż nie należy ona do rutynowego postępowania [1, 2, 8]. Trzeba pamiętać, że jamy nosa i zatoki przynosowe są skolonizowane od urodzenia przez liczne bakterie, wirusy i grzyby [1, 2]. Zaburzenie równowagi mikrobioty czyli dysbioza może prowadzić do chorób takich PZZP. Wskazaniem do włączenia antybiotykoterapii są: aktywne ropne zapalenie zatok lub obecność bakterii patogennych znacznie przewyższająca liczebnością mikroorganizmy komensalne. Stosowane mogą być antybiotyki o szerokim spektrum działania, takie jak amoksycylina z kwasem klawulanowym lub cefalosporyny II/III generacji, w oparciu o wyniki posiewu;
- leczenie przeciwgrzybicze: też nie należy do rutynowego postępowania [1, 2, 8], stosowane w przypadku podejrzenia zapalenia zatok o etiologii grzybiczej (np. flukonazol);
- leki przeciwhistaminowe: wskazane u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa w celu zmniejszenia wydzielania śluzu i poprawy drożności nosa [1, 2];

- probiotyki donosowe: mogą wspierać przywrócenie równowagi mikrobioty w nosie i zatokach przynosowych, co może zmniejszać stan zapalny i łagodzić objawy PZZP. Probiotyki wspomagają działanie ochronne, hamują wzrost patogenów i promują zdrowe interakcje komensalne. Obecnie wiele badań klinicznych bada zastosowanie nowoczesnych form probiotyków we wspomaganiu leczenia PZZP [16, 17];
- przygotowanie hematologiczne: pacjent z zaburzeniami krzepnięcia krwi powinien zostać skonsultowany przez lekarza hematologa. W razie potrzeby stosuje się leczenie preparatami krwiopochodnymi lub modyfikuje leczenie przeciwkrzepliwe.

2. Okres w trakcie zabiegu FESS

A. Ułożenie pacjenta i rodzaj znieczulenia w trakcie zabiegu FESS

Pacjent w trakcie zabiegu FESS ułożony jest w pozycji leżącej z głową nieco uniesioną w stosunku do stóp. Pozycja ta umożliwia zwiększenie drenażu żylnego i ograniczenie krwawienia z nosa [18].

Wybór znieczulenia odgrywa kluczową rolę, ponieważ wpływa na wyniki operacyjne oraz doświadczenia pacjentów. Funkcjonalna endoskopowa chirurgia zatok przynosowych (FESS) jest zazwyczaj wykonywana w znieczuleniu ogólnym, przy użyciu różnych technik znieczulenia. Dwa główne rodzaje znieczulenia stosowane podczas FESS to znieczulenie wziewne oraz całkowite znieczulenie dożylnie (TIVA). Zabieg polega na precyzyjnej manipulacji strukturami nosa i zatok pod kontrolą endoskopową. Osiągnięcie akinezji (braku ruchu pacjenta) jest niezbędne, biorąc pod uwagę wąskie i delikatne pole operacyjne.

Rodzaje znieczulenia:

- TIVA (Total Intravenous Anesthesia): wykorzystuje się środki podawane dożylnie, najczęściej propofol i remifentanyl, do indukcji i podtrzymania znieczulenia, bez użycia wziewnych anestetyków. Główną zaletą TIVA jest zmniejszona częstość występowania pooperacyjnych nudności i wymiotów, szybsze wybudzanie ze znieczulenia, zmniejszone występowanie majaczenia oraz upośledzenia funkcji poznawczych u osób starszych. Technika ta jest preferowana ze względu na stabilność hemodynamiczną oraz skuteczne zarządzanie celowym obniżaniem ciśnienia tętniczego podczas zabiegów [19, 20]. Badania wykazały, że TIVA może prowadzić do znacznie lepszych ocen widoczności pola operacyjnego oraz mniejszej utraty krwi w porównaniu ze znieczuleniem wziewnym [21, 22];
- tzw. DirtyTIVA: to potoczne określenie techniki anestezjologicznej, która łączy podawanie leków dożylnych z niskimi dawkami anestetyków wziewnych. W przeciwieństwie do klasycznej całkowitej anestezji dożylnej (TIVA), gdzie unika się stosowania anestetyków wziewnych, w "DirtyTIVA" stosuje się je w minimalnych ilościach jako uzupełnienie. Przykładem może być podawanie propofolu i remifentanylu dożylnie w połączeniu z niską dawką sewofluranu.

Takie podejście może oferować korzyści, takie jak stabilność hemodynamiczna pacjenta oraz łagodniejsze wybudzenie po zabiegu. Jednakże nie jest to odpowiednie dla każdego pacjenta czy procedury. Aktualnie brak jest danych dotyczących zastosowania tej formy znieczulenia podczas FESS;

- znieczulenie wziewne: polega na podawaniu środków znieczulających drogą wziewną. Najczęściej stosowanymi do tego celu gazami są sewofluran oraz desfluran. Metoda ta umożliwia szybkie wprowadzenie oraz wyprowadzenie pacjenta ze stanu znieczulenia, zapewniając łatwą kontrolę nad jego głębokością.

Techniki monitorowania są kluczowe dla zapewnienia bezpieczeństwa pacjenta, szczególnie podczas całkowitego znieczulenia dożylnego. Wykorzystanie narzędzi, takich jak EEG i monitory BIS, pozwala anestezjologom na dokonywanie bieżących korekt, co zwiększa bezpieczeństwo pacjenta podczas zabiegu [23]. Takie skrupulatne monitorowanie pomaga utrzymać odpowiednią głębokość znieczulenia, zmniejszając ryzyko świadomości i związanego z tym dyskomfortu.

Kontrolowane ciśnienie tętnicze – adekwatne do reakcji hemodynamicznej pacjenta i wpływu na pole widzenia operacji:

Jedną z metod zmniejszania krwawienia w znieczuleniu ogólnym jest indukowane niedociśnienie, czyli celowe obniżenie ciśnienia krwi poniżej normy w celu poprawy pola operacyjnego. Należy także pamiętać o monitorowaniu tętna pacjenta i zapobieganiu jego nadmiernemu wzrostowi.

Celem każdej techniki celowego niedociśnienia podczas znieczulenia ogólnego jest obniżenie średniego ciśnienia tętniczego (MAP) do wartości pomiędzy 50 a 65 mmHg u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem krwi – w celu znacznego zmniejszenia utraty krwi. Chociaż dokładny mechanizm różni się w zależności od zastosowanej techniki, celowe niedociśnienie jest zwykle wynikiem zmniejszenia rzutu serca, ciśnienia krwi lub kombinacji tych czynników i może zmniejszyć utratę krwi w FESS o 80–141 ml. Badania wykazały, że w celu osiągnięcia celowego niedociśnienia propofol wydaje się być skuteczniejszy w zmniejszaniu utraty krwi niż wziewne środki znieczulające [24]. Jednak ze względu na niską jakość dowodów nie jest jasne, czy ta różnica ma znaczenie kliniczne.

Ekstubację należy dokładnie zaplanować, aby zapobiec kaszlowi lub krwawieniu. Gładkie wybudzenie przy minimalnej stymulacji dróg oddechowych ma znaczenie kluczowe, często wspomagane jest przez środki zmniejszające nudności i wymioty pooperacyjne (PONV) [15].

Mniejsza część pacjentów z PZZP może zostać zakwalifikowana do zabiegu FESS w znieczuleniu miejscowym. Mogą to być jedynie chorzy z ograniczoną rozległością zmian chorobowych, obejmującą kompleks ujściowo-przewodowy, komórki sitowia przedniego, zatoki szczękowe. Znieczulenie miejscowe w tym przypadku polega na blokadzie zwoju skrzydłowo-podniebiennego oraz znieczuleniu nasiękowym bocznej ściany nosa. Wykazano, że zabieg w znieczuleniu miejscowym jest dobrą alternatywą dla wybranej grupy pacjentów, niezbędna jest

jednak odpowiednia kwalifikacja chorych [25]. Wykonywany jest on w nielicznych ośrodkach w Polsce.

B. Środki farmakologiczne w trakcie zabiegu FESS

Przed podjęciem interwencji chirurgicznej do jam nosa zakładane są sączki z oksymetazoliną i dodatkiem epinefryny. Pozwala to na krótkotrwale obkurczenie śluzówki, ograniczenie krwawienia z nosa w trakcie zabiegu, a tym samym poprawę widoczności za pomocą kamery endoskopu. Niekiedy procedura ta jest powtarzana w trakcie operacji.

C. Rodzaj opatrunków do nosa

Po operacji endoskopowej zatok przynosowych stosuje się różne rodzaje opatrunków donosowych, które mają na celu kontrolę krwawienia, stabilizację struktur wewnątrznosowych oraz przyspieszenie procesu gojenia. Wybór odpowiedniego opatrunku zależy od wielu czynników, takich jak rozległość zabiegu, intensywność krwawienia, preferencje chirurga oraz indywidualne potrzeby pacjenta. Coraz częściej stosuje się opatrunki wchłaniające, które zwiększają komfort pacjenta i eliminują konieczność ich usuwania po operacji. Do najczęściej stosowanych typów opatrunków należą:

- opatrunki niewchłaniające (setony): wykonane z gazy lub specjalnych materiałów, są umieszczane w jamie nosowej w celu tamowania krwawienia i stabilizacji tkanek. Zazwyczaj usuwa się je po 24–48 godzinach po operacji, przed wypisaniem pacjenta z oddziału;
- opatrunki wchłaniające (biodegradowalne): wykonane z materiałów, które ulegają biodegradacji i są stopniowo wchłaniane przez organizm. Nie wymagają usuwania, co zwiększa komfort pacjenta i redukuje ryzyko powikłań związanych z manipulacją w jamie nosowej po operacji.

W przypadku małego zaawansowania zmian zapalnych i niskiego ryzyka krwawienia można rozważyć brak założenia opatrunków donosowych.

3. Okres pooperacyjny po zabiegu FESS

Postępowanie pooperacyjne po zabiegu FESS koncentruje się na minimalizowaniu bólu, wspomaganie gojenia, zapobieganiu rozwojowi powikłań i długoterminowym zachowaniu efektów operacji.

A. Wczesny okres pooperacyjny

Po zakończeniu zabiegu pacjent jest przekazywany na salę wybudzeń, gdzie prowadzona jest intensywna obserwacja:

- parametrów życiowych: kontrola saturacji, ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, temperatury ciała, monitorowanie oddechu (szczególnie u pacjentów z astmą, POChP lub po trudnej intubacji);

- oceny bólu: wykorzystanie skali bólu (np. skala NRS – Numeric Rating Scale). Podawanie leków przeciwbólowych zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta.

Niezwykle istotny jest psychospołeczny aspekt opieki pooperacyjnej. Należy dokładnie wyjaśnić pacjentowi przebieg rekonwalescencji oraz występowanie możliwych dolegliwości. Warto wspomnieć, że zaburzenia węchu i smaku często są przemijające i związane z obrzękiem błony śluzowej. Pacjent powinien być świadomy, że właściwe stosowanie się do zaleceń pooperacyjnych zmniejszy ryzyko występowania powikłań.

Pacjenci po zabiegu FESS począwszy od pierwszego tygodnia po operacji powinni przestrzegać następujących zaleceń lekarskich:

- stosowanie wody morskiej do jam nosa – ok. 50% otolaryngologów zaleca stosowanie sprayów z wodą morską od 2. dnia po zabiegu operacyjnym, a ok. 25% od tego samego dnia, w którym wykonany został zabieg FESS [26];
- irygacje z soli fizjologicznej do nosa – regularne przepłukiwanie jam nosa zmniejsza ryzyko tworzenia się skrzepów, strupów, infekcji czy zrostów błony śluzowej;
- stosowanie steroidów donosowych (np. mometazonu lub flutikazonu) jest zalecane, aby zmniejszyć stan zapalny i zapobiec tworzeniu się zrostów, w większości przypadków zaleca się je po kilku dniach od operacji;
- w razie dolegliwości bólowych przyjmowanie leków – np. paracetamolu, ibuprofenu, metamizolu, nimesulidu;
- unikanie wzmożonej aktywności fizycznej, zwłaszcza ćwiczeń zwiększających ciśnienie w zatokach (np. schylania się, kichania z zamkniętymi ustami) przez minimum 2 tygodnie;
- dbanie o odpowiednie nawodnienie, wskazana jest lekkostrawna dieta, unikanie alkoholu i gorących napojów/posiłków przez kilka dni;
- u palaczy zaleca się również zaprzestanie palenia tytoniu w celu przyspieszenia gojenia i zmniejszenia ryzyka tworzenia się tkanki bliznowatej.

B. Późny okres pooperacyjny

Pierwsza wizyta kontrolna powinna odbyć się 7–10 dni po operacji i obejmować:

- wykonanie badania endoskopowego – nasofiberoskopii;
- ocenę gojenia: sprawdzenie drożności nosa, stanu błony śluzowej oraz usunięcie ewentualnych zrostów w jamie nosa;
- zebranie wywiadu od pacjenta odnośnie występowania możliwych dolegliwości.

Pacjent powinien znajdować się pod stałą kontrolą laryngologiczną. Do oceny efektów zabiegu FESS warto ponownie skorzystać z powyżej wspomnianych kwestionariuszy – m.in. SNOT-22 oraz Lund i Kennedy’ego do endoskopii. Pozwoli to na monitorowanie stanu zdrowia pacjenta, a w razie zaostrenia choroby umożliwi lekarzowi wczesne zintensyfikowanie leczenia.

Podsumowanie

Endoskopowe operacje zatok przynosowych stanowią standardową metodę leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych opornego na leczenie farmakologiczne. Osiągnięcie optymalnych wyników zabiegu wymaga kompleksowego postępowania okołoperacyjnego, obejmującego staranne przygotowanie przedoperacyjne, właściwe zarządzanie w trakcie operacji oraz skuteczną opiekę pooperacyjną. Diagnostyka przedoperacyjna, w tym wywiad lekarski, badanie kliniczne i obrazowe (ze szczególnym uwzględnieniem tomografii komputerowej), umożliwia ocenę stopnia zaawansowania choroby i odpowiednią kwalifikację pacjentów. Przygotowanie farmakologiczne, takie jak steroidoterapia i płukanie nosa solą fizjologiczną, poprawia warunki operacyjne i zmniejsza ryzyko rozwoju powikłań. Podczas operacji kluczowe znaczenie ma precyzyjna technika chirurgiczna, zastosowanie odpowiedniego rodzaju znieczulenia (w tym nowoczesnych technik anestezjologicznych, takich jak TIVA i „DirtyTIVA”) oraz ograniczenie krwawienia poprzez właściwe ułożenie pacjenta i użycie środków działających miejscowo. Dobre rezultaty terapeutyczne osiąga się dzięki współpracy zespołu medycznego i świadomego zaangażowania pacjenta. Pomimo postępu w technologii medycznej i doskonalenia procedur FESS istnieje potrzeba dalszych badań nad ujednoczeniem standardów opieki okołoperacyjnej, co może przyczynić się do poprawy wyników leczenia i jakości życia pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W. et al. (2020) Position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology* 20; 58(Suppl S29): 1–464, doi: 10.4193/Rhin20.600
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. (2021) Zapalenie zatok przynosowych i polipy nosa. Wytyczne europejskie EPOS 2020 – cz. 2. *Med Prakt* 1: 22–41.
3. Keating M.K., Phillips J.C., Phillips J. (2023) Chronic Rhinosinusitis. *Am Fam Physician* 108(4): 370–377, PMID: 37843944.
4. Vlaminck S., Acke F., Scadding G.K., Lambrecht B.N., Gevaert P. (2021) Pathophysiological and clinical aspects of chronic rhinosinusitis: current concepts. *Front Allergy* 2: 741788, doi:10.3389/falgy.2021.741788
5. Tuszyńska A., Mączewska J., Gotlib T., Królicki L., Pacho R., Krzeski A. (2010) Korelacja nasilenia zmian zapalnych błony śluzowej zatok przynosowych w ocenie tomografią komputerową i tkanki kostnej błędniaka sitowego w ocenie tomografią emisyjną pojedynczych fotonów SPECT u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych. *Otolaryngol Pol* 64(2): 83–87.
6. Kwon E., O'Rourke M.C. (2024) Chronic Sinusitis. [In:] *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441934/>.

7. Eidi S., Kamali S.A., Hajari Z. et al. Nasal and indoors fungal contamination in healthy subjects. *Health Scope*.
8. Standyło A., Obuchowska A., Horaczyńska-Wojtaś A., Mielnik-Niedzielska G. (2024) Effects of probiotic supplementation during chronic rhinosinusitis on the microbiome. *J Clin Med* 13: 1726, <https://doi.org/10.3390/jcm13061726>.
9. Hopkins C., Rimmer J., Lund V.J. (2015) Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in chronic rhinosinusitis? Prospective findings from the National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. *Rhinology* 53: 10–17.
10. Ataro B.A., Geta T., Endirias E.E. et al. (2024) Patient satisfaction with pre-operative nursing care and its associated factors in surgical procedures, 2023: a cross-sectional study. *BMC Nurs* 23: 235, <https://doi.org/10.1186/s12912-024-01881-5>.
11. Arcimowicz M., Niemczyk K. (2020) EPOS2020: co nowego dla lekarza praktyka? *Pol Otorhino Rev* 9(2): 7-17, <https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.2023>.
12. Kennedy J.L., Hubbard M.A., Huyett P., Patrie J.T., Borish L, Payne S.C. (2013) Sino-nasal outcome test (SNOT-22): a predictor of postsurgical improvement in patients with chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 111(4): 246–251.e2, doi: 10.1016/j.anai.2013.06.033. PMID: 24054358; PMCID: PMC3977600.
13. Usmani T., Fatima E., Raj V. et al. (2022) Prospective study to evaluate the role of multidetector computed tomography in evaluation of paranasal sinus pathologies. *Cureus* 14(4): e24011, doi:10.7759/cureus.2401
14. Mierzwiński J., Mierzwińska P., Haber K. (2021) Zapalenie zatok przynosowych u dzieci w świetle wytycznych EPOS 2020. *Mag. ORL* 78(20): 44–58.
15. Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E. et al. (2011) Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 52(3): 18–55.
16. Kutera-Chrobok K., Klekotka R., Symela-Kaspera J. et al. (2021) Rola badań mikrobiologicznych w bakteryjnych zakażeniach górnych dróg oddechowych. *Pol Otorhino Rev* 10(3): 13-18. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0015.2592>
17. Zawadzka-Głós L. (2023) Mikrobiota a antybiotykoterapia w zapaleniu zatok przynosowych. *Otolaryngol Pol* 77(5): 36–42, <https://doi.org/10.5604/01.3001.0053.8709>.
18. Kempen P. (2012) Anesthesia for endoscopic sinus surgery. [In:] B. Abdelmalak, J. Doyle, eds. *Anesthesia for Otolaryngologic Surgery*. Cambridge University Press, 121–132.
19. Carlton D.A., Govindaraj S. (2017) Anesthesia for functional endoscopic sinus surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 25(1): 24–29, doi: 10.1097/MOO.0000000000000322. PMID: 28005566
20. Lu V.M., Phan K., Oh L.J. (2020) Total intravenous versus inhalational anesthesia in endoscopic sinus surgery: a meta-analysis. *Laryngoscope* 130(3): 575–583. doi: 10.1002/lary.28046. PMID: 31050818.

21. Amorocho M.R., Sordillo A. (2010) Anesthesia for functional endoscopic sinus surgery: a review. *Anesthesiol Clin* 28(3): 497–504, doi: 10.1016/j.anclin.2010.07.007. PMID: 20850080.
22. De Sousa Machado A. (2023) Effect of anesthesia on endoscopic sinus surgery hemostasis: a state-of-the-art review. *Cureus* 15(7): e42467, doi: 10.7759/cureus.42467. PMID: 37637628; PMCID: PMC10450361.
23. Myles P.S., Leslie K., McNeil J., Forbes A., Chan M.T. (2004) Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 363(9423): 1757–1763, doi: 10.1016/S0140-6736(04)16300-9. PMID: 15172773.
24. Boonmak P., Boonmak S., Laopaiboon M. (2016) Deliberate hypotension with propofol under anaesthesia for functional endoscopic sinus surgery (FESS). *Cochrane Database Syst Rev* 10(10): CD006623, doi: 10.1002/14651858.CD006623.pub3. PMID: 27731501; PMCID: PMC6457960.
25. Kopeć J., Pastusiak T., Fijałkowska-Ratajczak T. et al. (2023) Endoscopic sinus surgery in local anesthesia – why, how and whether perform it with patient’s comfort? *Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi/Advances in Head and Neck Surgery* 22(1): 5–9.
26. Portela R.A., Hootnick J., McGinn J. (2012) Perioperative care in functional endoscopic sinus surgery: a survey study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2: 27–33.

Perioperative care in functional endoscopic sinus surgeries (FESS) – current guidelines

Streszczenie. Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) jest schorzeniem o wieloczynnikowej etiologii, prowadzącym do przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej nosa i zatok. Endoskopowa operacja zatok przynosowych (FESS) stanowi skuteczną metodę leczenia w przypadkach opornych na terapię farmakologiczną. Odpowiednie postępowanie okołoperacyjne jest kluczowe dla uzyskania optymalnych wyników klinicznych. W pracy przedstawiono aktualne zasady opieki okołoperacyjnej w FESS, obejmujące przygotowanie przedoperacyjne, optymalizację warunków operacyjnych oraz postępowanie pooperacyjne w celu minimalizacji powikłań i poprawy jakości życia pacjentów. Dokonano przeglądu naukowego z baz PubMed i Google Scholar, koncentrując się na artykułach z lat 2016-2025. Pracę oparto na analizie aktualnych wytycznych oraz wyników badań klinicznych dotyczących opieki okołoperacyjnej w FESS. Sukces zabiegu FESS zależy od wieloaspektowego podejścia obejmującego diagnostykę obrazową, leczenie farmakologiczne przed- i pooperacyjne, dobór optymalnej metody znieczulenia oraz skuteczną kontrolę efektów po przeprowadzonym zabiegu. Kluczową rolę odgrywa interdyscyplinarna współpraca zespołu medycznego. Odpowiednie postępowanie okołoperacyjne w FESS znacząco wpływa na efektywność leczenia PZZP. Dalsze badania nad standaryzacją procedur mogą przyczynić się do poprawy wyników terapeutycznych i bezpieczeństwa pacjentów.

Słowa kluczowe: FESS, PZZP, endoskopowa operacja zatok przynosowych, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, postępowanie okołoperacyjne

Abstract. Chronic rhinosinusitis (CRS) is a multifactorial condition leading to persistent nasal and paranasal sinus mucosa inflammation. Functional endoscopic sinus surgery (FESS) is an effective treatment modality for cases refractory to pharmacological therapy. Optimal perioperative management is crucial for achieving the best clinical outcomes. This study aims to present the current principles of perioperative care in FESS, encompassing preoperative preparation, optimization of surgical conditions, and postoperative management to minimize complications and enhance patients' quality of life. A literature review was conducted using the PubMed and Google Scholar databases, focusing on articles published between 2016 and 2025. The study is based on an analysis of current guidelines and clinical research findings regarding perioperative care in FESS. The success of FESS depends on a comprehensive approach that includes imaging diagnostics, pre- and postoperative pharmacological treatment, selection of the optimal anesthesia method, and effective postoperative outcome monitoring. The medical team's interdisciplinary collaboration plays a crucial role in achieving favorable results. Proper perioperative management in FESS significantly influences the effectiveness of CRS treatment. Further research on standardizing procedures may contribute to improved therapeutic outcomes and patient safety.

Key words: FESS, CRS, functional endoscopic sinus surgery, chronic rhinosinusitis, perioperative care

Skróty:

PZZP – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych

FESS – endoskopowa operacja zatok przynosowych (z ang. Functional Endoscopic Sinus Surgery)

LMS – skala Lund-Mackaya

Choroba wieńcowa – aktualne definicje i współczesne leczenie chorych w starszym wieku

Gwidon Polak

Wstęp

Pomimo znacznego postępu w medycynie choroby układu krążenia nadal zajmują pierwsze miejsce wśród przyczyn zgonów w Polsce. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego w 2023 r. choroby te odpowiadały za 36% wszystkich zgonów (kolejne przyczyny to nowotwory 24%, choroby układu oddechowego 6,7%, urazy i wypadki 4,5%). Spośród chorób układu krążenia najważniejsze miejsce w tym kontekście zajmuje choroba wieńcowa i jej powikłania – dotyka ona około 1–1,5 miliona osób w Polsce [1]. Portal e-zdrowie podaje, że w 2023 roku stwierdzono 70 tys. przypadków zawałów serca, roczna śmiertelność po zawale serca (ogółem) wynosi 16,6%, a aktualnie żyje ponad 500 tys. osób, które w ciągu ostatnich dwunastu lat przebyły zawał [2]. Częstość występowania choroby wieńcowej zwiększa się z wiekiem: o ile w przedziale 45–65 lat występuje u ok. 5–7% osób, to po 65. roku życia dotyka już 10–20% osób [1, 3].

Problem narasta w skali społecznej, co wynika z wydłużania życia i związanego z tym starzenia się społeczeństwa. W ciągu ostatnich 25 lat długość życia w Polsce wzrosła znacząco – o 8 lat u mężczyzn i o 6 lat u kobiet, łącznie zaś do odpowiednio 75 lat dla mężczyzn i 82 lat dla kobiet (dane GUS za 2023 r.). Tradycyjnie za granicę wieku starszego przyjmuje się 65. rok życia, a po 75. roku życia używa się pojęcia wiek podeszły, czyli starość późna [4]. Aktualnie w Polsce odsetek osób w wieku powyżej 60 lat stanowi 25%, a w wieku ponad 75 lat 7% całego społeczeństwa i prognozuje się, że będzie narastał [5].

Współczesne postępowanie w kardiologii, w tym także leczenie, oparte jest na wielośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych – powszechnie stosuje się zasadę „medycyny opartej na faktach” (*evidence-based medicine*, EBM). Prowadzone są także badania obserwacyjne. Leczenie w dużym stopniu ma naturę inwazyjną: mówiąc o rewaskularyzacji mięśnia sercowego, myślimy o przeszłokórnej angioplastyce wieńcowej (*percutaneous coronary intervention*, PCI) oraz operacjach pomostowania tętnic wieńcowych (*coronary artery by-pass grafting*, CABG).

Chorzy w podeszłym wieku nie są jednak dostatecznie reprezentowani w badaniach klinicznych. Z wielu powodów ryzyko działań niepożądanych leków oraz ryzyko powikłań zabiegów inwazyjnych jest w tej grupie znacząco większe niż u osób młodszych [6]. Dlatego powstało wiele kontrowersji dotyczących leczenia choroby wieńcowej u osób starszych. Powszechnie wiadomo, że często dochodzi do zaniechania leczenia inwazyjnego, a nawet niedostatecznego diagnozowania czy leczenia farmakologicznego [3]. Z uwagi na to, jak liczna jest to populacja, jest to problem, z jakim lekarze stykają się na co dzień.

Choroba wieńcowa rozumiana jako miażdżycowe zwężenia w tętnicach wieńcowych została opisana w drugiej połowie XVIII wieku. Wtedy to powiązano bóle wysiłkowe w klatce piersiowej (dławica piersiowa) i zawał serca prowadzący często do zgonu pacjenta ze zwężeniami i zwapnieniami obecnymi w tętnicach wieńcowych, a nazywanymi „skostnieniem tętnic”. Przez wiele lat pojęcia „choroba wieńcowa” i „choroba niedokrwienna serca” były niejako synonimami, jednak w miarę rozwoju medycyny zaobserwowano, że rzeczywistość jest bardziej skomplikowana. Dzisiaj znamy też inne niż miażdżycy przyczyny bólów dławicowych i zawału serca, a pojęcie choroby niedokrwiennej serca – jako nadrzędne – stało się bardzo szerokie. Ciągły postęp w dziedzinie nauk podstawowych oraz liczne badania kliniczne przynoszą stale nowe informacje dotyczące patofizjologii niedokrwienia mięśnia sercowego i generują liczne nowe określenia i definicje. Osoba, która nie zajmuje się kardiologią na co dzień, może łatwo pogubić się w tym gąszczu związanych ze sobą na różny sposób nazw.

Niniejsze opracowanie ma na celu wyjaśnienie zagmatwanej nomenklatury różnych form choroby niedokrwiennej serca – w nawiązaniu do mechanizmów patofizjologicznych, które leżą u ich podstaw. W drugiej części publikacji przedstawiono współczesne metody leczenia choroby wieńcowej u osób w wieku podeszłym z uwzględnieniem pojawiających się na ten temat kontrowersji.

Aktualne definicje

Choroba wieńcowa (*coronary artery disease, CAD*) jest procesem patologicznym, który polega na tworzeniu się blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, co prowadzi do upośledzenia drożności tych tętnic i zmniejszenia przepływu krwi. W konsekwencji pojawia się dysproporcja pomiędzy zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a jego podażą, czyli niedokrwienie mięśnia sercowego – początkowo w okresach wzrostu tego zapotrzebowania, np. podczas wysiłku [1, 6], a wraz z progresją choroby – także w spoczynku. Krańcową postacią choroby wieńcowej jest całkowita niedrożność – okluzja jednej z gałęzi tętnic wieńcowych manifestująca się zawałem serca. Patofizjologia miażdżycy jest dobrze poznana, rozpoznano szereg czynników odpowiedzialnych za jej rozwój i udowodniono skuteczne metody zarówno jej zapobiegania, jak i leczenia.

Przepływ wieńcowy jest regulowany wieloma czynnikami: metabolicznymi, nerwowymi (autonomiczny układ nerwowy), a przede wszystkim prawidłową funkcją śródbłonna, który produkuje szereg substancji czynnych, rozszerzających i zwężających naczynia. Szereg stanów chorobowych, m.in. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz nikotynizm, uszkadza śródbłonek i zaburza jego funkcje. W zdrowym sercu podczas zwiększenia zapotrzebowania na tlen przepływ wieńcowy może wzrosnąć nawet czterokrotnie. Stosunek maksymalnego do spoczynkowego przepływu wieńcowego nazywany jest rezerwą przepływu wieńcowego (*coronary flow reserve, CRF*). Zwężenie tętnicy wieńcowej do 50% jej średnicy nie upośledza przepływu wieńcowego – ani spoczynkowego, ani maksymalnego. Zwężenie większe niż 50% powoduje, że przepływ maksymalny (w odpowiedzi na różne bodźce) spada. Gdy zwężenie zbliży się

do 90% – rezerwa wieńcowa znika całkowicie, a niedokrwienie może pojawić się nawet w spoczynku [7], jak wspomniano powyżej. Z powyższych rozważań patofizjologicznych wynika praktyczna ocena zwężeń podczas badań obrazujących tętnice wieńcowe: zwężenia nieistotne – poniżej 50%, zwężenia pośrednie – pomiędzy 50–90% oraz zwężenia krytyczne – powyżej 90%. Podział ten nie był dotąd powszechnie przyjmowany, jednak z patofizjologicznego punktu widzenia jest słuszny oraz sprawdzający się w praktyce klinicznej.

W miarę rozwoju nauk podstawowych i poznawania mechanizmów niedokrwienia serca pojawiły się nowe pojęcia, co niejednokrotnie – także współcześnie – powoduje pewne zamieszanie. **Choroba wieńcowa z miażdżycowym zwężeniem tętnicy wieńcowej** (*epicardial obstructive coronary artery disease*) jest najczęstszą przyczyną niedokrwienia mięśnia sercowego – zarówno przewlekłego, jak i ostrego; i właśnie tę formę mamy na myśli używając uproszczonego terminu „choroba wieńcowa”. Jednak niedokrwienie może być wywoływane także innymi patologiami strukturalnymi lub czynnościowymi w obrębie krążenia wieńcowego – zarówno na poziomie dużych naczyń (tj. nasierdziejowych – epikardialnych), jak i na poziomie mikrokrążenia.

Na poziomie dużych naczyń patologie strukturalne to (oprócz miażdżycy) **wady wrodzone tętnic wieńcowych** (anatomiczne nieprawidłowości odejścia lub przebiegu tętnic wieńcowych) lub **mostki mięśniowe** (kiedy tętnica wieńcowa zamiast przebiegać na powierzchni mięśnia sercowego, zagłębia się pod nią, a włókna miokardium przebiegają nad tętnicą, uciskając ją w czasie skurczu komory). Patologią czynnościową w obrębie naczyń epikardialnych jest **skurcz tętnicy wieńcowej**, który w praktyce klinicznej bada się testem z podaniem dowieńcowym acetylocholinyl (w tej kategorii mieści się używane dawniej pojęcie „dławicy odmiennej” Prinzmetal’a).

Patologie strukturalne i czynnościowe prowadzące do niedokrwienia mięśnia sercowego mogą także występować na poziomie mikrokrążenia. Badania naukowe ostatnich lat przyniosły szeroką wiedzę o mikrokrążeniu wieńcowym. **Dysfunkcja mikrokrążenia wieńcowego** (*coronary microvascular dysfunction, CMD*) jest definiowana jako niezdolność zwiększenia przepływu wieńcowego w odpowiedzi na fizjologiczny bodziec przy braku istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych nasierdziejowych [8]. Przez wiele lat w odniesieniu do chorych z dolegliwościami dławicowymi, a bez zwężeń w tętnicach wieńcowych w piśmiennictwie naukowym używano pojęcia „kardiologiczny zespół X” [14]. Zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego o typie strukturalnym powstają w wyniku włóknienia okołonaczyniowego lub znacznego przerostu mięśnia sercowego (np. w genetycznie warunkowanej kardiomiopatii przerostowej). Częściej są to zaburzenia czynnościowe: **upośledzona wazodylatacja** (spowodowana zaburzeniami funkcji śródbłonna i zwiększeniem oporu w mikrokrążeniu) lub **skurcz tętniczek** (arteriolae). Jak wspomniano wyżej, wiele chorób współistniejących – nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca oraz palenie papierosów – jest związane z dysfunkcją mikrokrążenia [6]. Aktualnie posiadamy narzędzia do oceny mikrokrążenia wieńcowego – zarówno metody nieinwazyjne (wykorzystujące echokardiografię, rezonans magnetyczny lub PET), jak i inwazyjne, możliwe do zastosowania podczas koronarografii: badanie rezerwy przepływu wieńcowego

(*coronary flow reserve*, CFR) i oporności mikrokrążenia (*index of microcirculatory resistance*, IMR) [6, 9]. Częstość występowania tych zaburzeń jest zaskakująco duża: niektórzy badacze szacują, że spośród wszystkich chorych z bólami dławicowymi aż u ok. 50% nie stwierdza się zwężeń w tętnicach nasierdziowych [18]. Okazuje się także, że zaburzenia mikrokrążenia wyprzedzają rozwój zwężeń w tętnicach nasierdziowych i same pogarszają rokowanie [1, 6].

Wszystkie omówione powyżej mechanizmy powodujące niedokrwienie mięśnia sercowego mieszczą się najszerszym pojęciu, jakim jest **choroba niedokrwienna serca**. Dla porządku należy dodać, że niedokrwienie mięśnia sercowego może być wywołane także chorobami znajdującymi się poza krążeniem wieńcowym, np. tachykardią, czy nawet chorobami spoza układu krążenia, np. anemią znacznego stopnia.

Choć najczęstszą przyczyną niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału serca jest miażdżycza tętnic wieńcowych (zwłaszcza u chorych starszych), to rozpoznanie innych, wyżej opisanych przyczyn ma znaczenie praktyczne podczas doboru odpowiedniego leczenia.

Opisane powyżej postacie choroby niedokrwiennej serca można (i należy) rozróżniać w toku postępowania diagnostycznego. Z punktu widzenia lekarza klinicysty na pierwszy plan wysuwa się jednak **obraz kliniczny**, czyli zespół objawów, które zgłasza pacjent trafiający do przychodni lub szpitala. Na tej podstawie wyróżniamy: przewlekłe zespoły wieńcowe, kiedy stan pacjenta jest stabilny, oraz ostre zespoły wieńcowe, kiedy dochodzi do zaostrzenia objawów lub ich nagłego początku, co często okazuje się stanem zagrożenia życia.

Przewlekły zespół wieńcowy manifestuje się zwykle bólem (czasem dusznością lub innym rodzajem dyskomfortu) w klatce piersiowej podczas wysiłku. Przeprowadzając diagnostykę różnicową bólów w klatce piersiowej, opieramy się na zebranych wywiadzie, badaniu przedmiotowym oraz szeregu badań dodatkowych. Wśród tych ostatnich kluczową rolę odgrywają badania, które muszą odpowiedzieć na pytanie, czy podczas wysiłku dochodzi do niedokrwienia mięśnia sercowego (testy obciążeniowe). Kolejnym krokiem są badania obrazowe: inwazyjna angiografia tętnic wieńcowych, czyli koronarografia, lub tomografia komputerowa tętnic wieńcowych. Uwidocznione istotne zwężenia upoważniają do rozpoznania „klasycznej” postaci choroby niedokrwiennej serca, czyli **choroby wieńcowej z istotnym (miażdżycowym) zwężeniem** (*atherosclerotic obstructive coronary artery disease*). Brak zwężeń przy wykazanym wcześniej niedokrwieniu mięśnia sercowego to sytuacja określana jako niedokrwienie bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (*ischaemia with non-obstructive coronary arteries*, INOCA), a obraz kliniczny takich chorych nazywa się **dławicą bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych** (*angina with non-obstructive coronary arteries*, ANOCA). U podłoża patofizjologicznego leżą tu najczęściej omówione powyżej zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego lub skurcz tętnicy wieńcowej. Odpowiednie testy różnicujące te patologie należy wykonać podczas koronarografii [6, 10].

Kolejne postacie kliniczne przewlekłego zespołu wieńcowego to chorzy aktualnie bezobjawowi, którzy w przeszłości przebyli zawał serca, zabiegi angioplastyki wieńcowej (PCI) lub operację pomostowania tętnic wieńcowych

(CABG). Czasami niewydolność serca jest pierwszym objawem przewlekłego zespołu wieńcowego i jest to kolejna możliwa postać tej choroby.

Ostry zespół wieńcowy to stan nagły i groźny, rozróżniamy tu niestabilną chorobę wieńcową, zawał serca (z uniesieniem odcinka ST w EKG lub bez uniesienia ST) oraz nagły zgon sercowy. Definicja zawału serca mówi o ostrym uszkodzeniu mięśnia sercowego (wzrost stężenia we krwi markerów martwicy, tj. troponin sercowych) w połączeniu z cechami ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego [11]. Podobnie jak w przewlekłych zespołach wieńcowych, i tutaj dominującą postacią choroby jest miażdżycowe krytyczne zwężenie lub nagłe zamknięcie tętnicy wieńcowej – mówimy wtedy o „typowym” zawale serca, czyli tzw. **zawale typu 1**. **Zawał serca typu 2** występuje wtedy, gdy dochodzi do nagłej dużej dysproporcji pomiędzy zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen, a jego podażą mimo nieobecności miażdżycowych zwężeń (niedotlenienie, tachykardia, ale także zator wieńcowy, skurcz tętnicy, samoistne niemiażdżycowe rozwarstwienie tętnicy wieńcowej). **Zawał typu 3** to nagły zgon z objawami sugerującymi tło niedokrwienne. **Zawał typu 4** to powikłanie zabiegu PCI, **zawał typu 5** – powikłanie operacji CABG.

Od kilku lat w piśmiennictwie naukowym stosuje się termin „zawał serca bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych” (*myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries* MINOCA), kiedy stwierdzamy zawał serca, a koronarografia nie wykazuje zwężeń (pojęcie nakładające się z terminem „zawał serca typu 2”). W takim wypadku konieczne jest rozszerzenie diagnostyki o metody obrazowania wewnątrzwieńcowego, badanie mikrokążenia wieńcowego, a także rezonans magnetyczny serca i inne [10, 12].

Powyżej opisano współczesną nomenklaturę różnych postaci choroby niedokrwiennej serca. Szczegółowe omówienie diagnostyki i leczenia jest szeroko dostępne w literaturze i nie jest tematem niniejszej pracy.

Współczesne leczenie choroby wieńcowej u pacjentów w wieku podeszłym

U pacjentów w starszym wieku choroba niedokrwienne serca to głównie choroba wieńcowa z istotnym zwężeniem tętnicy wieńcowej (*epicardial obstructive coronary artery disease*) – czyli etiologia miażdżycowa. Inne postaci choroby – takie jak skurcz tętnicy czy zaburzenia mikrokążenia – zdarzają się rzadziej niż w młodszych grupach wiekowych [1]. Leczenie farmakologiczne obejmuje leki przeciwplatekcyjne i hipolipemizujące (te jedynie grupy mają znaczenie rokownicze) oraz leki przeciwdławicowe – poprawiające komfort życia (beta-blokery, antagoniści wapnia, nitraty i in.). Współczesne leczenie choroby wieńcowej opiera się na dążeniu do usunięcia przyczyny: po stwierdzeniu w czasie koronarografii istniejących zwężeń, próbujemy je zlikwidować. Udrożnienie zwężonej tętnicy wieńcowej jest leczeniem najskuteczniejszym zarówno gdy chodzi o dolegliwości – bóle wieńcowe podczas wysiłków – jak i zatrzymanie dokonującego się zawału serca. W określonych przypadkach przewlekłych zespo-

łów wieńcowych oraz w ostrych zespołach wieńcowych (w zawałe serca) ma także udowodnione znaczenie rokownicze, czyli wydłuża przeżycie. Rewaskularyzacja jest leczeniem inwazyjnym, obejmującym zabiegi kardiologii interwencyjnej, czyli przezskórną angioplastykę wieńcową (*percutaneous coronary intervention*, PCI) oraz operacje kardiochirurgiczne pomostowania tętnic wieńcowych (*coronary artery by-pass grafting*, CABG). Te ostatnie w grupie pacjentów w podeszłym wieku są obciążone dużą ilością poważnych powikłań (jak np. udar mózgu) i dlatego stosowane jest jedynie w sytuacjach wyjątkowych.

Angioplastyka wieńcowa jest metodą rozwijaną od lat 70. XX wieku. W porównaniu z operacją kardiochirurgiczną (CABG) jest techniką znacznie mniej inwazyjną: nie wymaga znieczulenia ogólnego (pacjent jest świadomy podczas zabiegu), dostęp do tętnicy wieńcowej dokonuje się poprzez nakłucie przezskórne tętnicy promieniowej lub udowej i wprowadzenie tą drogą do serca kaniuli o średnicy 2-3 mm, przez którą do tętnic wieńcowych wprowadza się następnie narzędzia (prowadniki, balony, stenty itd). Obraz uzyskuje się stosując promieniowanie rentgenowskie – tętnice wieńcowe uwidacznia się, podając do nich środek kontrastowy. Zasada zabiegu PCI polega na poszerzeniu specjalnie skonstruowanym balonikiem zwężonego miejsca w tętnicy wieńcowej i wszczepieniu w to miejsce stentu – struktury przypominającej walec z delikatnej metalowej siatki lub „sprężynkę”, wykonaną ze stali nierdzewnej z domieszką kobaltu i chromu. Stent utrzymuje drożność poszerzonej tętnicy i zapobiega powtórnemu jej zwężeniu.

Zabiegi udrażniania tętnic wieńcowych mają szczególne znaczenie w leczeniu ostrego zawału serca (**leczenie reperfuzyjne**). Leczenie świeżego zawału serca za pomocą angioplastyki wieńcowej – nazywanej w tym wypadku pierwotną (*primary PCI*, pPCI) – jest od wielu lat metodą z wyboru. Wyniki wielu prac naukowych udowodniły jej przewagę nad stosowanym wcześniej leczeniem trombolitycznym (rozpuszczającym zakrzep na zwężeniu): jest najskuteczniejsza, a pacjenci leczeni w ten sposób mają mniejszą śmiertelność zarówno krótkoterminową (szpitalną), jak i odległą niż leczeni zachowawczo. Dotyczy to wszystkich grup wiekowych [3, 13].

Z danych polskiego rejestru zawałów serca (AMI-PL) wynika, że w 2012 r. w świeżym zawałe serca leczonym inwazyjnie śmiertelność szpitalna wynosiła 6,3%, a roczna 12,3%, natomiast wśród leczonych zachowawczo – śmiertelność roczna sięgała 38% (14). Dalsza obserwacja wykazała, że w czasie 5 lat po zawałe umiera w Polsce aż 25% chorych: 5-letnie przeżycie waha się od 91% wśród kobiet poniżej 55. roku życia do 35% wśród mężczyzn powyżej 80. roku życia – wskaźnik przeżycia względnego (czyli przeżycie obserwowane względem przeżycia oczekiwanego) w tych grupach to odpowiednio 94% i 68% [15]. Wiek jest od dawna znanym czynnikiem niekorzystnym rokowniczo w zawałe serca.

Praktycznie jednym ograniczeniem dla pPCI jako zabiegu ratującego życie w zawałe serca jest brak dostępu naczyniowego (bardzo rzadkie sytuacje) lub oczywiście brak zgody chorego. Ważnym wymogiem jest czas, jaki upłynął od początku objawów – im wcześniej tętnica odpowiedzialna za zawał zostanie udrożniona – tym lepszy efekt leczenia: mniejszy zakres martwicy (blizny po-

zawałowej) i lepsze rokowanie. Im dłużej tętnica pozostaje zamknięta – tym większe prawdopodobieństwo, że doszło do zmian nieodwracalnych. Po wszechnie przyjmuje się okres 12 godzin jako ten, w którym podjęcie zabiegu może przynieść wymierne korzyści (w niektórych sytuacjach ma to sens do 48 godzin od początku objawów zawału).

Zabiegi PCI – jako działania inwazyjne – nie są wolne od powikłań, choć w miarę rozwoju metody są coraz rzadsze. Jakość wykonywania tych procedur w Polsce jest monitorowana przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne i publikowana. Powikłania zabiegów PCI w 2011 r. stanowiły: zgon 0,79%, zawał serca jako powikłanie zabiegu 0,6%, udar mózgu 0,03%, pilna operacja CABG 0,06% [16]. Jedenaście lat później, w 2022 r. było ich mniej: zgon 0,29%, zawał serca jako powikłanie zabiegu 0,13%, udar mózgu 0,02% [17].

Starszy wiek jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka powikłań – zarówno tych związanych z samym zabiegiem, jak i ogólnoustrojowych [18, 19]. Powikłania dotyczące tętnic wieńcowych (dyssekcja tętnicy i jej ostre zamknięcie, perforacja tętnicy z tamponadą osierdzia) zależą od zaawansowania choroby wieńcowej (choroba wieńcowa wielonaczyniowa), obecności zwążeń, trudnych warunków anatomicznych i stopnia złożoności morfologii zwężenia – wszystkie te cechy są częstsze u pacjentów w wieku podeszłym [20]. Częściej są to pacjenci po wykonywanych wcześniej zabiegach PCI lub przebytej operacji CABG, co dodatkowo komplikuje kolejne zabiegi. Częściej występuje u nich upośledzenie funkcji skurczowej komory lewej serca, co zwiększa ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności krążenia jako powikłania zabiegu PCI. Dla powikłań pozasercowych, takich jak udar mózgu czy nefropatia pokontrastowa, starszy wiek jest także jednym z najsilniejszych czynników ryzyka. Dodatkowym obciążeniem u chorych po wszczępieniu stentu wieńcowego jest konieczność leczenia przeciwkrzepliwego, tj. przyjmowanie przewlekle leku przeciwplatekowego (najczęściej kwasu acetylosalicylowego lub kłopidogrelu), a przez pewien czas po zabiegu (do 12 miesięcy) konieczność przyjmowania dwóch leków przeciwplatekowych, co znamienne zwiększa ryzyko krwawień. Wszystko to powoduje, że chorzy w podeszłym wieku są rzadziej leczeni metodami kardiologii inwazyjnej niż osoby młodsze, mimo istniejących wskazań oraz braku ewidentnych przeciwwskazań. Wspomniana polska baza danych dotycząca leczenia zawału serca zawiera informacje, że w grupie chorych >80. roku życia koronarografia w świeżym zawałe była wykonana zaledwie u 52%, przy czym w młodszych grupach wiekowych odsetek ten sięgał 77–89% [15]. Nawet w zawałe z uniesieniem odcinka ST (STEMI) zabieg PCI był wykonany zaledwie u 46% chorych powyżej 80. roku życia, przy odsetku sięgającym prawie 80% u chorych <65. roku życia. Z drugiej strony właśnie chorzy starsi i w podeszłym wieku często chorują i umierają z powodu choroby wieńcowej (najczęstsza przyczyna zgonu w tej grupie) [25]. Wśród chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) pacjenci >75 roku życia stanowią prawie 30% [21]. Niewydolność serca jako następstwo zawału lub długotrwałego przewlekłego niedokrwienia pojawia się u chorych w wieku podeszłym znacząco częściej niż u chorych młodszych. Po 5 latach po przeby-

tym zawale stwierdza się ją u 65% tych pacjentów [3]. Wiek >75 lat stanowi zwykle kryterium wykluczające w przypadku wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych [17]. Pokutuje przekonanie, że liczba powikłań niweluje zysk kliniczny w tej grupie chorych.

Udowodniona przydatność i bezpieczeństwo metod kardiologii inwazyjnej zależą w dużym stopniu od postaci choroby wieńcowej. Jak wspomniano wyżej – w zawale serca STEMI udrożnienie tętnicy wieńcowej metodą angioplastyki (pPCI) poprawia rokowanie we wszystkich grupach wiekowych. Zostało to także wykazane w osobnych analizach u chorych w podeszłym wieku [22]. Przewaga zysku nad ryzykiem nakazuje zwiększyć wysiłki w celu szerszego kwalifikowania chorych w podeszłym wieku do koronarografii i zabiegu PCI w świeżym zawale serca – jak podano wyżej, w Polsce tylko połowa chorych ma wdrażane takie leczenie.

Mniej oczywiste jest to w innych postaciach ostrych zespołów wieńcowych, czyli zawale serca NSTEMI i niestabilnej chorobie wieńcowej; jeszcze bardziej kontrowersyjne zaś w przewlekłym zespole wieńcowym. Istnieje niewiele badań randomizowanych dedykowanych temu problemowi. W kilku wcześniejszych publikacjach obserwowany zysk kliniczny nie osiągał znamienności statystycznej [23]. Do przełomowych prac należy randomizowane badanie autorów norweskich opublikowane na łamach pisma *Lancet* w 2016 r., obejmujące 457 chorych powyżej 80. roku życia z rozpoznaniem zawału serca NSTEMI i niestabilnej dławicy piersiowej, którzy byli losowo przydzielani do leczenia inwazyjnego lub zachowawczego. W czasie obserwacji (średnio półtora roku) złożony punkt końcowy, na który składały się zawał serca, pilna rewaskularyzacja, udar mózgu i zgon, wystąpił znamienne rzadziej u pacjentów leczonych PCI (41%) niż u leczonych zachowawczo (61%), podobnie sam zawał serca i pilna rewaskularyzacja wystąpiły znamienne rzadziej. Co godne podkreślenia – liczba powikłań krwotocznych (argument często podnoszony przeciwko leczeniu inwazyjnemu) była podobna w obu grupach [22]. Należy zaznaczyć, że chorzy klinicznie niestabilni nie byli włączani do tego badania, ponieważ z założenia byli leczeni inwazyjnie.

W sytuacji nielicznych badań randomizowanych bardzo istotne stają się badania obserwacyjne. Szczególnie ciekawe wydają się wyniki dotyczące najstarszych chorych, czyli powyżej 90. roku życia. Już w 2013 r. opublikowano pracę przeglądową obejmującą 18 publikacji i ponad 1000 chorych powyżej 90. roku życia, która wykazała, że i w tej grupie wiekowej zabiegi angioplastyki mogą być skuteczne i bezpieczne. Śmiertelność krótkoterminowa (definiowana jako szpitalna lub 30-dniowa) w tej bardzo heterogenicznej grupie wahała się między 0 a 20% (mediana 14%), a długoterminowa (minimum 6 miesięcy obserwacji) między 0–39% (mediana 18%) [20]. W kolejnych latach pojawiło się wiele innych opracowań dotyczących tej grupy chorych. Największa analiza retrospektywna chorych powyżej 90. roku życia pochodzi ze Stanów Zjednoczonych, obejmuje 70 tysięcy pacjentów z okresu 10 lat, u których zabieg PCI wykonano w świeżym zawale serca oraz w stabilnej chorobie wieńcowej: śmiertelność szpitalna wyniosła 16% w STEMI, 4,2% w NSTEMI i 1,8% w przewlekłym zespole wieńcowym

[25]. W kolejnej pracy opartej na analizie tego rejestru wykazano, że pacjenci powyżej 90. roku życia leczeni w zawałe STEMI pierwotną angioplastyką mają istotnie niższą śmiertelność szpitalną niż leczeni zachowawczo: 15,8% w grupie pPCI względem 32,2% dla leczonych zachowawczo [9].

W 2023 r. opublikowano polską analizę leczenia zawału serca u chorych powyżej 90 roku życia w latach 2014-2020: koronarografię wykonano średnio u 47%, zabieg PCI od 35% w 2014 r. do 43% w 2020 r., wyraźnie widać tendencję wzrastającą [26]. Śmiertelność szpitalna w całej grupie wynosiła 28% (należy podkreślić, że mniej niż połowa leczona była inwazyjnie, nie podano też, jakie były różnice wśród leczonych zachowawczo oraz PCI).

W ostatnich latach publikowane są kolejne ciekawe prace na temat wykonywania zabiegów PCI u chorych w podeszłym wieku. Warto wspomnieć pracę szwedzką, która przedstawiła wyniki leczenia pacjentów >80. roku życia z zawałem NSTEMI: chorzy leczeni PCI mieli mniejszą śmiertelność 30-dniową niż leczeni zachowawczo – 8,5% versus 20,7% [27]. I na koniec praca z 2024 r. z Japonii, w której autorzy przedstawili znakomite wyniki w leczeniu chorych z zawałem serca (STEMI i NSTEMI), u których w grupie >80. roku życia koronarografia została wykonana w 92%, a zabieg PCI u 86%. Śmiertelność szpitalna wśród chorych >80. roku życia wyniosła 17% w porównaniu z 7% u tych <80. roku życia. W obu grupach powikłania krwotoczne były podobne [28].

W wielu opracowaniach pojawiają się także informacje o chorych leczonych PCI w przebiegu przewlekłych zespołów wieńcowych, choć zdarza się to zdecydowanie rzadziej niż w młodszych grupach wiekowych. Kwalifikuje się pacjentów z nasilonymi objawami dławicowymi opornymi na leczenie farmakologiczne, należy przy tym uwzględnić stan ogólny, choroby współistniejące, ryzyko powikłań, zwłaszcza krwotocznych. Mimo zwiększonego ryzyka powikłań nie powinno się jednak pochopnie dyskwalifikować tych chorych z możliwości leczenia inwazyjnego PCI, a nawet w wybranych przypadkach CABG [3]. Publikacje z różnych krajów przedstawiają zadowalająco niski odsetek powikłań zabiegowych zbliżony do odsetka chorych młodszych, choć jednocześnie większą śmiertelność krótko i długoterminową [16].

Aktualnie znamy szereg sposobów, dzięki którym ryzyko powikłań można zmniejszać. Należą do nich:

- dostęp przez tętnicę promieniową (lub łokciową), co zmniejsza znacząco liczbę powikłań naczyniowych obecnych w przypadku dostępu przez tętnicę udową,
- strategia, że w chorobie wielonaczyniowej leczymy tylko najciaśniejsze zmiany, kolejne zabiegi odraczamy zależnie od stanu klinicznego (kolejne zabiegi nie wynikają więc z niepowodzenia poprzednich, ale z celowej praktyki obserwacji chorych po pierwszym zabiegu PCI, zanim zakwalifikujemy do kolejnego),
- o ile nie jest to ostry zespół wieńcowy, a zmiana jest złożona (zabieg będzie długotrwały) – PCI nie wykonujemy jednocześnie z koronarografią, a podczas drugiej hospitalizacji, co zmniejsza ilość podanego jednorazowo środka kontrastowego i obniża ryzyko nefropatii pokontrastowej (CIN), podobnie – dbałość o właściwe nawodnienie chorego,

- planowanie zabiegu z użyciem – o ile to tylko możliwe – jednego stentu (zamiast kilku, co zwiększa ryzyko zakrzepicy, zwłaszcza w przypadku bifurkacji i ostrych zespołów wieńcowych),
- unikanie agresywnego leczenia przeciwkrzepliwego – podczas zabiegu można zmniejszać dawkę heparyny (zależnie od wagi ciała, jednak nie mniej niż 5 tys. j.), po zabiegu – jak najkrótsze stosowanie dwóch leków przeciwplatekcyjnych, a w razie konieczności połączenia leków przeciwplatekcyjnych z przeciwkrzepliwymi (np. przy współistnieniu migotania przedsionków lub sztucznej zastawki serca) – stosowanie ich tylko z jednym lekiem przeciwplatekcyjnym, nie dwoma, unikanie prasugrelu [3, 19].

Przedstawione dane jednoznacznie wskazują na konieczność szerszego kwalifikowania chorych w podeszłym wieku do leczenia inwazyjnego w realiach polskiej medycyny. Obawa przed realnie występującymi powikłaniami nie powinna skutkować zaniechaniem tego leczenia, a jedynie skłaniać do właściwej kwalifikacji chorych i starannego przygotowania zabiegu.

Piśmiennictwo

1. Miśkowiec D., Lipiec P. (2023) Przewlekłe zespoły wieńcowe. [W:] Kardiologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Gdańsk: Via Medica, 218–230.
2. zdrowie, Śmiertelność zawału serca i ostrych zespołów wieńcowych, data publikacji: 2024-05-16 (dostęp: 2024-11-30), zdrowie.gov.pl, <https://zdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zawal-smiertelnosc>.
3. Rajzer M., Terlecka M., Klima Ł. et al. (2024) Choroba niedokrwienna serca – specyfika w starszym wieku. [W:] Z.B. Wojszel, J. Gąsowski, M. Rajzer red. Kardiogeriatrya, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 160–188.
4. Świątecka G. (1997) Wprowadzenie do kardiologii starszego wieku. [W:] G. Świątecka red. Kardiologia starszego wieku. Gdańsk: Via Medica, 1–5.
5. Wojszel Z.B. (2024) Wstęp. [W:] Z.B. Wojszel, J. Gąsowski, M. Rajzer red. Kardiogeriatrya. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1–7.
6. Vrints Ch., Andreotti F., Koskinas K. et al. (2024) ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 45: 3415–3537.
7. Kern M.J. (2007) Przepływ wieńcowy i niedokrwienie mięśnia sercowego. [W:] Braunwald. Choroby serca. Wrocław: Elsevier Urban i Partner, 1076–1099.
8. Sinha A., Rahman H. and Perera D. (2023) Coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: what are the mechanistic links? Curr Opin Cardiol 38: 521–526.
9. Ayub M.T., Kalra D. (2020) Coronary microvascular dysfunction and the role of noninvasive cardiovascular imaging. Diagnostics 10: 679.
10. Ismayl M., Machanahalli Balakrishna A., Walters R.W. et al. (2022) In-hospital mortality and readmission after ST-elevation myocardial infarction in nonagenarians: A nationwide analysis from the United States. Catheter Cardiovasc Interv 100: 5–16.

11. Pepine C.J. (2023) ANOCA/INOCA/MINOCA: Open artery ischemia. *Am Heart J Plus* 26, 100260.
12. Thygesen K., Alpert S.J., Jaffe A.S. et al. (2018) Fourth universal definition of myocardial infarction. *Kardiol Pol* 76: 1383–1415.
13. Hawranek M., Tajstra M., Gąsior M. (2023) Zawał serca z uniesieniem odcinka ST. [W:] Kardiologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Gdańsk: Via Medica, 248–266.
14. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J. et al. (2023) ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 44: 3720–3826.
15. Gierlotka M., Zdrojewski T., Wojtyniak B. et al. (2015) Incidence, treatment, in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009-2012 – nationwide AMI-PL database. *Kardiol Pol* 73: 142–158.
16. Wojtyniak B., Gierlotka M., Opolski G. et al. (2020) Observed and relative survival and 5-year outcomes of patients discharged after acute myocardial infarction: the nationwide AMI-PL database. *Kardiol Pol* 78: 990–998.
17. Siudak Z., Hawranek M., Kleczyński P. et al. (2023) Interventional cardiology in Poland in 2022. Annual summary report of the Association of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society (AISN PTK) and Jagiellonian University Medical College. *Adv Interv Cardiol* 19: 82–85.
18. Siudak Z., Ochała A., Lesiak M. et al. (2015) Temporal trends and patterns in percutaneous treatment of coronary artery disease in Poland in the years 2005–2011. *Kardiol Pol* 73: 485–492.
19. Abhishek C.S., Josey K., Plomondon M.E. et al. (2017) Temporal trends, complications, and predictors of outcomes among nonagenarians undergoing percutaneous coronary intervention insights from the veterans affairs clinical assessment, Reporting, and Tracking Program. *JACC Cardiovasc Interv* 10: 1295–1303.
20. Kośmider M., Wójcik J. red. (2007) Powikłania koronarografii i koronaroplastyki: zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne.
21. Bil J., Pawłowski T., Gil R. (2023) Ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST. [W:] Kardiologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Gdańsk: Via Medica, 230–248.
22. Zoccai G.B., Abbate A., D'Ascenzo F. et al. (2013) Percutaneous coronary intervention in nonagenarians: pros and cons. *J Geriatr Cardiol* 10: 82–90.
23. de Boer M.J., Ottervanger J.P., Van't Hof A.W.J. et al. (2022) Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Final benefit of primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction in older patients: long-term results of a randomised trial. *Neth Heart J* 30: 567–571.
24. Savonitto S., Cavallini C., Petronio A.S. et al. (2012) Italian elderly ACS trial investigators. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 5: 906–916.

25. Tegn N., Abdelnoor M., Aaberge L. et al. (2016) Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (after eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 387: 1057–1065.
26. Goel K., Gupta T., Gulati R. et al. (2018) Temporal trends and outcomes of percutaneous coronary interventions in nonagenarians: a national perspective. *JACC Cardiovasc Interv* 11: 1872–1882.
27. Komatsu J., Nishimura Y.K., Sugane H. et al. (2024) Early invasive strategy for octogenarians and nonagenarians with acute myocardial infarction. *Circ Rep* 22: 263–271.
28. Kupisz-Urbańska M., Jankowski P., Topór-Mądry R. et al. (2023) Survival in nonagenarians with acute myocardial infarction in 2014–2020: A nationwide analysis. *Kardiol Pol* 81: 1015–1017.
29. Volz S., Petursson P., Angeras O. et al. (2020) Prognostic impact of percutaneous coronary intervention in octogenarians with non-ST elevation myocardial infarction: A report from SWEDEHEART. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 9: 480–487.

Coronary disease – current definitions and contemporary treatment in elderly patients

Streszczenie. W opracowaniu zaprezentowano współczesne pojmowanie choroby niedokrwiennej serca i omówiono jej różne postaci w odniesieniu do najczęstszej, jaką jest nadal choroba wieńcowa o podłożu miażdżycowym. W drugiej części opracowania omówiono kontrowersje, jakie dotyczą leczenia choroby wieńcowej u osób w starszym wieku – ważne zagadnienie praktyczne w obliczu starzejącego się społeczeństwa.

Słowa kluczowe: choroba wieńcowa, dysfunkcja mikrokrążenia wieńcowego, przeszłokórne interwencje wieńcowe, wiek podeszły

Abstract. This paper aims to present contemporary understanding of ischemic heart disease and discuss its various types in reference to the most prevalent and clinically significant – atherosclerotic obstructive coronary artery disease. It also highlights controversies concerning ischaemic heart disease treatment in elderly patients, a problem of increasing importance in progressively ageing population.

Key words: coronary artery disease, coronary microvascular dysfunction, percutaneous coronary intervention, elderly

Niepozorne objawy, poważna choroba – obturacyjny bezdech senny

Cezary Rybacki^{1,2}, Michał Osiński³, Marianna Kaczmarek³,
Stanisław Osiński³, Katarzyna Pawlak-Osińska¹

Wstęp

Obturacyjny bezdech senny (OBS) jest schorzeniem z występującymi w czasie snu nawracającymi epizodami całkowitego lub częściowego zapadnięcia się górnych dróg oddechowych, po raz pierwszy opisanymi w 1965 roku [24, 31]. Zaburzenia te prowadzą do hipoksemii i wybudzeń ze snu z towarzyszącym chrapaniem, uczuciem duszności, nykturią, nadmierną potliwością, dławieniem, lękiem i dezorientacją [39, 57]. Konsekwencją jest fragmentaryczny, nieodnawialny sen, powodujący poranne bóle głowy, senność w ciągu dnia, zasypianie w czasie codziennych czynności domowych, w pracy, do skrajnie niebezpiecznego zasypiania podczas prowadzenia samochodu, również bezsenność [9, 17, 26, 28, 32, 37, 39, 50, 57]. Może być także przyczyną zaburzeń funkcji poznawczych, problemów z pamięcią, koncentracją, planowaniem, nawet zaburzeń depresyjnych i obniżenia libido [9, 32]. Analizując zagadnienie w dłuższym okresie, zauważono bezpośredni związek występowania bezdechu sennego i zwiększonego ryzyka zgonów z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [33, 60]. Wielość objawów i następstw czyni OBS schorzeniem będącym w kręgu zainteresowania wielu specjalności, m.in. neurologii, pulmonologii, medycyny snu, otolaryngologii, chirurgii szczękowo-twarzowej, stomatologii, anestezjologii, kardiologii i fizjologii snu, psychiatrii i endokrynologii. Interdyscyplinarne podejście do tej powszechnej, społecznej i generującej duże koszty leczenia choroby prowadzi do lepszego poznania jej złożonych anatomicznych, fizjologicznych i klinicznych aspektów.

Definicja

Obturacyjny bezdech senny (OBS) to choroba, charakteryzująca się występowaniem co najmniej pięciu 10-sekundowych i dłuższych epizodów bezdechu (*apnea*) lub znacznych splotów oddychania (*hypopnea*), przy zachowanych lub nasilonych ruchach mięśni oddechowych.

Bezdech (*apnea*) to spadek przepływu powietrza o $\geq 90\%$ w porównaniu z wartością stabilnego przepływu przed zdarzeniem przez ≥ 10 sekund bez wymogu desaturacji lub wybudzenia [15].

¹ Wydział Medyczny, Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

² Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy

³ Rodzinne Centrum Otolaryngologii „Przyjazny Laryngolog”, Słupsk

Splycenie oddychania definiuje się (*American Academy of Sleep Medicine* – AASM) jako spadek przepływu powietrza w drogach oddechowych o ponad 30% (w porównaniu z 2-minutowym okresem stabilnego rytmu oddechowego) trwający ponad 10 sekund lub prowadzący do spadku saturacji krwi o więcej niż 3% [8, 15, 42].

Alternatywna – względem podanej wyżej – definicja sformułowana przez *Centers for Medicaid and Medicare Services* (CMS) brzmi: splycenie oddychania to spadek przepływu powietrza o $\geq 30\%$ od wartości bazowej sprzed zdarzenia przez ≥ 10 sekund oraz $\geq 4\%$ spadku saturacji w stosunku do bazowej sprzed zdarzenia [15].

Epidemiologia

Badania dotyczące częstości występowania obturacyjnego bezdechu sennego w populacji wskazują na problem jego niedodiagnozowania [61]. Na podstawie konwencjonalnych badań polisomnograficznych szacuje się, że OBS dotyka do 1 miliarda ludzi na całym świecie. Z uzyskanych danych dotyczących częstości występowania obturacyjnego bezdechu sennego z 16 krajów wynika, że 936 milionów dorosłych w wieku 30–69 lat (mężczyźni i kobiety) ma łagodny do ciężkiego obturacyjny bezdech senny, a 425 milionów dorosłych w wieku 30–69 lat ma umiarkowany do ciężkiego OBS [7].

W USA na podstawie przeprowadzonych analiz przyjmuje się, że wśród dorosłych w wieku 30–70 lat około 13% mężczyzn i 6% kobiet ma umiarkowane do ciężkiego OBS ($AHI \geq 15$). Ocenia się również, że 14% mężczyzn i 5% kobiet ma $AHI \geq 5$ plus objawy senności w ciągu dnia [46].

Etiologia

Otyłość jest poważnym problemem zarówno zdrowotnym, jak i ekonomicznym na całym świecie [44, 47, 63]. Według raportu WHO z 2024 r. ponad 890 milionów ludzi ma wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m². Jednym z głównych skutków otyłości jest wysoka częstość występowania obturacyjnego bezdechu sennego. Wykazano, że OBS występuje u około 30–40% osób otyłych z BMI powyżej 40 kg/m² [54]. Szacuje się, że około 58% przypadków OBS u dorosłych można wiązać z otyłością [62], zaś zwiększoną masę ciała – z występowaniem cięższych postaci tego schorzenia [6, 62]. Szczególne znaczenie patogenetyczne ma w tym przypadku akumulacja nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej w okolicy szyi, otyłość może zwiększyć prawdopodobieństwo zapadnięcia się dróg oddechowych, bezpośrednio wpływając na anatomię górnych dróg oddechowych [16, 45, 56].

Najważniejszym czynnikiem ryzyka obturacyjnego bezdechu sennego jest otyłość. OBS dotyka głównie mężczyzn, którzy chorują na to schorzenie 2-3-krotnie częściej niż kobiety. Przekonujące przyczyny tej sytuacji nie są znane [23, 30, 58]. Sugerowano, że mężczyźni gromadzą więcej tłuszczu w strukturach górnych dróg oddechowych z powodu centralnej otyłości [56]. Jednak wydaje się,

że u mężczyzn, którzy mają większy przekrój poprzeczny górnych dróg oddechowych, odkładanie tłuszczu może nie wpływać w większym stopniu na struktury anatomiczne niż u kobiet. Pod uwagę bierze się dłuższe drogi oddechowe u mężczyzn oraz większą skłonność do zapadania się struktur anatomicznych [38]. Jednak trzeba zwrócić uwagę, że liczba kobiet chorujących po menopauzie jest niemal równa liczbie mężczyzn [29, 59].

Ważnym czynnikiem predysponującym do większej częstości występowania OBS jest wiek. Wraz z wiekiem częstość zaburzeń oddychania w czasie snu znacząco wzrasta. Liczba chorych na OBS, którzy przekroczyli 65. rok życia, wynosi 70–81% wśród mężczyzn i 56–80% wśród kobiet [61].

Do dobrze poznanych czynników ryzyka należą choroby górnych dróg oddechowych związane z niedrożnością czy upośledzeniem drożności nosa, takimi jak: skrzywienie przegrody nosa, przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa, polipy, a także przerost migdałków, wiotkość podniebienia miękkiego, makroglosja, mikro- i retrognacja czy nowotwory. Przedmioty licznych badań to geometria i rozmiary górnych dróg oddechowych, ich powierzchnia, wymiary przednio-boczne i tylne, odległości między gałęziami żuchwy, wymiary i budowa struktur anatomicznych [21, 51–53].

Dobrze udokumentowany jest fakt częstszego występowania OBS w pozycji leżącej na plecach w porównaniu z pozycją leżącą na boku [13, 48].

Obserwuje się także związek między ciążą a rozwojem lub pogorszeniem OBS, a w szczególności potencjalne niekorzystne skutki tego zaburzenia dla matki i płodu [18].

Nie bez znaczenia jest czynnik genetyczny, który odnotowano w kilku badaniach, stwierdzając rodzinne uwarunkowania OBS [19, 25, 41, 49]. Znanyymi czynnikami pogarszającymi przebieg i zaostrzającymi OBS są styl życia, spożywanie alkoholu, palenie tytoniu i zażywanie leków uspokajających i nasennych [12].

Diagnostyka

Ocena każdego pacjenta podejrzanego o zaburzenia oddychania podczas snu powinna rozpocząć się od badania przedmiotowego, które ma na celu identyfikację czynników ryzyka (m.in. BMI >30, obwód szyi >43 cm u mężczyzn lub >40 cm u kobiet). Badanie powinno również uwzględniać wstępną ocenę laryngologiczną przeprowadzoną w celu dokonania oceny zaburzeń w przepływie powietrza poprzez nos, gardło lub krtań, oraz identyfikację możliwych zaburzeń w budowie twarzoczaszki.

Ze względu na wieloczynnikową etiopatogenezę OBS ważna jest identyfikacja warunków anatomicznych i czynników ryzyka u każdego pacjenta. W szczególności u pacjentów z prawidłową masą ciała należy wziąć pod uwagę czynniki, które mogą utrudnić dobranie skutecznego leczenia OBS. Czynniki te obejmują cechy anatomiczne (wąskie/zapadające się górne drogi oddechowe, wady anatomiczne szczęki i żuchwy) i nieanatomiczne (zbyt łatwe budzenie się

podczas zwężenia dróg oddechowych - niski próg pobudzenia oddechowego), nieskuteczna lub zmniejszona aktywność mięśni rozszerzających gardło podczas snu i niestabilna kontrola wentylacji [2, 14].

Według Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu (AASM) urządzenia do diagnostyki zaburzeń oddychania podczas snu podzielono na 4 grupy [3]:

- typ 1 – polisomnografia w pracowni polisomnograficznej, podczas której ocenia się co najmniej 7 zmiennych (EEG, EOG, EKG, EMG, pulsoksymetrię, przepływ powietrza przez górne drogi oddechowe, wysiłek oddechowy);
- typ 2 – polisomnografia w warunkach domowych, podczas której ocenia się co najmniej 7 zmiennych (EEG, EOG, EKG, EMG, pulsoksymetrię, przepływ powietrza przez górne drogi oddechowe, wysiłek oddechowy);
- typ 3 – poligrafia wielokanałowa, w trakcie której ocenia się co najmniej 4 zmienne (ruchy klatki piersiowej i brzucha, przepływ powietrza przez drogi oddechowe oraz pulsoksymetrię);
- typ 4 – przenośne urządzenia służące do oceny jednej lub dwóch zmiennych.

Należy również zaznaczyć, że stały postęp technologiczny powoduje, że niektóre nowe systemy, np. SCOPER, wymykają się powyższej klasyfikacji i w przyszłości również mogą pozwolić na wiarygodną diagnostykę zaburzeń oddychania podczas snu.

Obecnie za złoty standard potwierdzający obecność i oceniający nasilenie OBS uznaje się badanie polisomnograficzne (PSG). Polega ono na wielomodalnej analizie oceniającej zarówno objawy neurologiczne (elektroencefalogram), jak i parametry krążeniowo-oddechowe w trakcie snu [14].

Jednakże ze względu na koszty i ograniczenia związane z przeprowadzaniem polisomnografii, dopuszcza się w przypadku podejrzenia OBS wykonanie również badań poligraficznych, które są jednak obciążone wyższym – niż w przypadku polisomnografii – odsetkiem wyników fałszywie ujemnych.

Podczas badania polisomnograficznego lub poligraficznego czujniki oddechowe wykrywają pogorszenie wentylacji sklasyfikowane jako bezdechy, spłyczone oddechy lub pobudzenia związane z wysiłkiem oddechowym (subtelne zmiany w przepływie powietrza spowodowane zwiększonym oporem w górnych drogach oddechowych). Do potwierdzenia i określenia ciężkości OBS stosuje się wskaźnik *ApopneaHypopnea Index* (AHI) określający średnią liczbę bezdechów na godzinę. Wynik pomiędzy 5 do 15 zdarzeń na godzinę odpowiada łagodnej postaci OBS, AHI pomiędzy 15 a 30 na godzinę to postać umiarkowana, powyżej 30 to postać obturacyjnego bezdechu stopnia ciężkiego [14, 15].

Najnowsze badania kładą nacisk na szybką, przesiewową diagnostykę w kierunku OBS ze szczególnym uwzględnieniem chorych z dużym lub umiarkowanym prawdopodobieństwem choroby, bez poważnych chorób współistniejących. Mimo mniejszych: czułości i swoistości, które dla badania typu 1 wynoszą odpowiednio 92–100% i 96–100%, dopuszcza się użycie systemów typu 3, które charakteryzują się czułością z zakresu 83–97% oraz swoistością 48–100% [20, 40, 43]. Dlatego

też, szczególnie u pacjentów kierowanych do pilnej diagnostyki w kierunku OBS, niedostępność badań typu 1 lub 2 nie powinna być kryterium opóźniającym przeprowadzenie diagnostyki. Wykonanie badania typu 3, z zachowaniem odpowiedniego protokołu badania, z dokonaniem zarówno instruktażu pacjenta, jak i oceny przez doświadczonego lekarza, który ma świadomość możliwości otrzymania wyniku fałszywie ujemnego, powinno być również rozważone. Należy pamiętać, że badanie polisomnograficzne pozostaje według piśmiennictwa złotym standardem w ocenie zaburzeń oddychania podczas snu dlatego, że badanie rejestrowane wyklucza wyniki fałszywie ujemne.

Leczenie

Postępowanie terapeutyczne w przypadku OBS powinno być wielokierunkowe. Wśród obecnie stosowanych metod najczęściej wymieniane są: terapia behawioralna, farmakoterapia, ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, aparaty wewnątrzustne (np. stosowanie urządzeń podtrzymujących język, stosowanie aparatów ortodontycznych lub aparatów przesuwających żuchwę) oraz zabiegi chirurgiczne, np. uvulopalatoplastyka, chirurgicznie wspomaganą szybka ekspansja szczęki, przesunięcie szczękowo-żuchwowe i stymulacja nerwu podjęzykowego [5, 10, 14]. Dobór odpowiedniej dla pacjenta metody leczenia zależy od stopnia zaawansowania OBS, chorób współistniejących, obecnych anomalii anatomicznych oraz preferencji chorego. Leczenie objawowych pacjentów jest korzystne w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego, jakości życia związanej ze snem, objawów, w tym senności i ryzyka wypadków komunikacyjnych. Korzyści z leczenia bezobjawowych pacjentów z OBS są kontrowersyjne i wymagają dalszej oceny w czasie prób klinicznych [36].

Terapia poznawczo-behawioralna (CBT) skupia się na redukcji czynników psychologicznych, które mogą nasilać ryzyko OBS. Rola farmakoterapii pozostaje niejasna, obecnie jest stosowana jako leczenie dodatkowe [14].

Bardzo ważna jest modyfikacja stylu życia pacjenta, w tym obniżenie masy ciała u pacjentów otyłych, odstawienie alkoholu, nikotyny oraz leków nasennych i uspokajających, a także dbanie o higienę snu [12]. W łagodnej postaci OBS (AHI 5–14) zmiana stylu życia może być wystarczająca do opanowania dolegliwości, a w postaciach umiarkowanej i ciężkiej (odpowiednio AHI 15–30, AHI >30) odnotowuje się złagodzenie objawów. Unikanie pozycji leżącej na plecach podczas snu może u niektórych pacjentów zmniejszyć częstość występowania bezdechów sennych [14].

Obecnie za złoty standard leczenia zachowawczego uznaje się terapię z użyciem aparatów CPAP (stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych), której skuteczność potwierdzono licznymi badaniami. Zasada działania opiera się na mechanicznym utrzymywaniu drożności dróg oddechowych podczas wdechu przez podawanie pacjentowi powietrza pod dodatnim ciśnieniem przez ma-

seczkę, co skutkuje zmniejszeniem się częstości zdarzeń oddechowych. Dla każdego pacjenta ustalane jest indywidualnie optymalne ciśnienie lecznicze – metodą referencyjną stanowi manualne miareczkowanie podczas hospitalizacji. Wskazania do zastosowania CPAP obejmują: łagodny OBS z towarzyszącą nadmierną sennością dzienną lub współistnieniem chorób sercowo-naczyniowych, depresji, zaburzeń poznawczych lub umiarkowany i ciężki OBS niezależnie od objawów dziennych i obecności schorzeń towarzyszących. Prawidłowe i regularne stosowanie CPAP skutecznie zmniejsza objawy senności i poprawia jakość życia pacjenta w przypadku OBS umiarkowanego do ciężkiego. CPAP jest więc uważany za preferowaną metodę leczenia stopnia umiarkowanego do ciężkiego, a jego wskaźnik powodzenia wynosi około 75%. [1, 5, 27]. Metoda leczenia jest dobrze tolerowana przez 46–83% badanych pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych należą: otarcia skóry i odleżyny wynikające z używania maseczki, suchość błon śluzowych, zapalenie spojówek, zapalenie zatok obocznych nosa, zapalenie ucha środkowego [55]. Efekty terapii obserwowane są już po pierwszym użyciu urządzenia CPAP i obejmują przespanie całej nocy bez wybudzeń, redukcję chrapania i potliwości. W efekcie pacjenci w ciągu dnia odczuwają zmniejszenie senności i poprawę sprawności fizycznej oraz intelektualnej. Stosowane w dłuższej perspektywie, poza redukcją objawów OBS, leczenie poprawia także stopień kontroli chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca i nadciśnienie. Efekty terapii utrzymują się tak długo, jak pacjent jest w stanie przestrzegać zaleceń lekarskich i systematycznie stosować urządzenie CPAP każdej nocy przez cały okres snu. Taki wynik jest trudny do utrzymania przez większość pacjentów, dlatego jako akceptowalne dla uzyskania efektów leczenia urządzeniem CPAP jest stosowanie go przez minimum 4 godziny podczas 70% badanych nocy [55]. Część pacjentów, pomimo stosowania się do zaleceń, zgłasza senność w ciągu dnia. W takich przypadkach można zastosować dodatkowo farmakoterapię.

Aparaty wewnątrzustne (*Oralappliances* – OAs) są dobrze tolerowane przez znaczną część pacjentów. Większość chorych preferuje tę metodę leczenia w zamian za zabieg chirurgiczny czy CPAP, a według doniesień przestrzeganie zaleceń dotyczących OA wynosi od 40% do 80% [22]. Metoda CPAP zapewnia lepsze wyniki PSG (zmniejszanie AHI), dlatego jest bardziej skuteczna w poprawie oddychania podczas snu w porównaniu z OA. Jednakże pod względem efektów klinicznych obie metody wypadają podobnie. Zgodnie z wytycznymi AASM aparaty wewnątrzustne są zalecaną metodą leczenia OBS, gdy CPAP jest nieskuteczny, niezależnie od stopnia nasilenia OBS [35]. Spośród OA najczęściej stosowane są urządzenia podtrzymujące język, aparaty ortodontyczne oraz aparaty przesuwające żuchwę (MAD). Stosowanie OA poprawia drożność górnych dróg oddechowych poprzez modyfikację położenia języka i powiązanych struktur. Zgodnie z wytycznymi AASM i Amerykańskiej Akademii Stomatologicznej Medycyny Snu preferowaną metodą OA jest dostosowany do indywidualnych potrzeb aparat osadzony na zębie, zaprojektowany w celu przesuwania żuchwy. Efekty leczenia z użyciem OA są zwykle najlepsze u pacjentów z wadami struktur

twarzoczaszki, takimi jak wąskie zajęzykowe minimalne drogi oddechowe, cofnięcie żuchwy, zwężenie szczęki i mała wysokość twarzy w przedniej części. W niektórych przypadkach wad konieczne są zabiegi z zakresu chirurgii szczękowo-twarzowej obejmujące głównie żuchwę i szczękę. Długotrwałe stosowanie OA może prowadzić do zmian zgryzu, o czym należy poinformować pacjenta przed rozpoczęciem leczenia. Jednak korzyści płynące ze stosowania OA przeważają nad działaniami niepożądanymi, zwłaszcza biorąc pod uwagę potencjalnie zagrażający życiu charakter OBS [4, 22, 35].

Leczenie operacyjne może wymagać więcej niż jednego zabiegu i jest skuteczne tylko u części pacjentów. Głównym wskazaniem do leczenia operacyjnego jest łagodna i umiarkowana postać OBS u pacjenta z potwierdzonymi zaburzeniami anatomicznymi, skutkującymi obturacją dróg oddechowych w czasie snu. Leczenie zabiegowe można również zaproponować pacjentom z ciężką postacią OBS, którzy nie tolerują terapii z użyciem aparatu CPAP. Najczęściej przeprowadzane operacje dotyczą gardła środkowego i dolnego oraz nosa.

Jedną z najczęściej wykonywanych operacji dotyczących gardła środkowego jest uvulopalatofaryngoplastyka (UPPP). Wskazaniem do zabiegu jest obturacja gardła środkowego z powodu nadmiaru tkanek miękkich. Najlepsze wyniki obserwowane są u chorych bez otyłości, z łagodną lub umiarkowaną postacią OBS, u których stwierdzono obturację na poziomie gardła środkowego. Przeprowadzona resekcja w zależności od wybranej modyfikacji może obejmować migdałki podniebienne, języczek i tylne podniebienie.

Obecnie wykonując zabieg, zaleca się oszczędzenie jak największej ilości tkanek gardła środkowego, co ogranicza powikłania, takie jak krwawienie, zrosty i zwężenia dróg oddechowych. Operacja UPPP nie pozwala na osiągnięcie normalizacji AHI, wobec tego AASM nie zaleca UPPP jako samodzielnej metody leczenia umiarkowanego do ciężkiego OBS.

Operacje w przypadku przeszkody na poziomie gardła dolnego mają na celu zmniejszenie masy nasady języka lub przemieszczenie przyczepu języka do przodu z kością gnykową lub bez niej.

W przypadku obszaru nosa najczęściej stosuje się septorynoplastykę, plastykę przerośniętych małżowin, usunięcie polipów i guzów jamy nosowej. W efekcie zabiegów poprawia się jakość snu, co wpływa z kolei na zmniejszenie senności dziennej. Metoda ta nie obniża jednak istotnie liczby bezdechów rejestrowanych podczas snu.

Skuteczną metodą leczenia zabiegowego OBS z zakresu chirurgii szczękowo-twarzowej jest operacja przesunięcia szczękowo-żuchwowego (MMA). Wskaźnik powodzenia MMA waha się od 75% do 100%. Większość pacjentów z wysokim AHI, po nieudanym leczeniu chirurgicznym OSA, prawdopodobnie odniesie korzyść z MMA. Niektórzy badacze uważają obecnie MMA za złoty standard w chirurgicznym leczeniu ortodontycznym OBS.

Stymulacja nerwu podjęzykowego polega na wszczępieniu urządzenia do stymulacji górnych dróg oddechowych pacjentom z OBS, którzy nie tolerują te-

rapii CPAP. Wskaźnik powodzenia stymulacji nerwu podjęzykowego jest najwyższy u pacjentów z niskim wskaźnikiem masy ciała, AHI mniejszym niż 50 oraz przednio-tylnym typem zapadania się podniebienia.

W przypadku pacjentów otyłych z OBS można rozważyć chirurgię bariatryczną [5, 10, 14].

Piśmiennictwo

1. Antic N.A., Catcheside P., Buchan C., Hensley M., Naughton M.T., Rowland S. *et al.* (2011) The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep* 34: 111–119.
2. Antonaglia C., Passuti G. (2022) Obstructive sleep apnea syndrome in non-obese patients. *Sleep Breath* 26(2): 513–518, doi: 10.1007/s11325-021-02412-1
3. American Academy of Sleep Medicine. (2014) International Classification Sleep Disorders, 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine.
4. Araie T., Okuno K., Ono Minagi H., Sakai T. (2018) Dental and skeletal changes associated with long-term oral appliance use for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 41: 161–172.
5. Balk E.M., Moorthy D., Obadan N.O., Patel K., Ip S., Chung M. *et al.* (2011) Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults: comparative effectiveness review No. 32. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality.
6. Bearpark H., Elliott L., Grunstein R. *et al.* (1995) Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1459–1465.
7. Benjafield A.V. *et al.* (2019) Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* (8): 687–698.
8. Berry R.B., Budhiraja R., Gottlieb D.J., Gozal D., Iber C., Kapur V.K., Marcus C.L., Mehra R., Parthasarathy S., Quan S.F., Redline S., Strohl K.P., Ward S.L.D., Tangredi M.M. (2012) Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med* 8(5): 597–619.
9. Boufidis S., Kosmidis M.H., Bozikas V.P., Skalopoulou-Vlahoyianni E., Pitsavas S., Karavatos A. (2003) Treatment outcome of obstructive sleep apnea syndrome in a patient with schizophrenia: case report. *Int J Psychiatry Med* 33: 305–310.
10. Brodie K.D., Goldberg A.N. (2021) Obstructive sleep apnea: a surgeon's perspective. *Med Clin North Am* 105(5): 885–900, doi: 10.1016/j.mcna.2021.05.010
11. Camacho M., Certal V., Abdullatif J., Zaghi S., Ruoff C.M., Capasso R., Kushida C.A. (2015) Myofunctional therapy to treat obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep* 38(5): 669–675, doi: 10.5665/sleep.4652

12. Carneiro-Barrera A., Díaz-Román A., Guillén-Riquelme A., Buela-Casal G. (2019) Weight loss and lifestyle interventions for obstructive sleep apnoea in adults: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 20(5): 750–762.
13. Cartwright R.D. (1984) Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 17(2): 110–114.
14. Chang H.P., Chen Y.F., Du J.K. (2020) Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung J Med Sci* 36(1): 7–12, doi: 10.1002/kjm2.12130
15. Chang J.L., Goldberg A.N. *et al.* (2023) International Consensus Statement on Obstructive Sleep Apnea. *Int Forum Allergy Rhinol* 13(7): 1061–1482.
16. Chi L., Comyn F.L., Mitra N. *et al.* (2011) Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. *Eur Respir J* 38: 348–58.
17. Cho Y.W., Kim K.T., Moon H., Korostyshevskiy V.R., Motamedi G.K., Yang K.I. (2018) Comorbid insomnia with obstructive sleep apnea: clinical characteristics and risk factors. *J Clin Sleep Med* 14(3): 409–417.
18. Dominguez J.E., Habib A.S. (2022) Obstructive sleep apnea in pregnant women. *Int Anesthesiol Clin* 60(2): 59–65.
19. Douglas N.J., Luke M., Mathur R. (1993) Is the sleep apnoea/hypopnoea syndrome inherited? *Thorax* 48(7): 719–721.
20. Driver H.S., Pereira E.J., Bjerring K., Toop F., Stewart S.C., Munt P.W., Fitzpatrick M.F. (2011) Validation of the MediByte® type 3 portable monitor compared with polysomnography for screening of obstructive sleep apnea. *Can Respir J* 18(3): 137–143.
21. Epstein L., Kristo D., Strollo P. *et al.* (2009) Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 5: 263–276.
22. Ferguson K.A., Ono T., Lowe A.A., al-Majed S., Love L.L., Fleetham J.A. (1997) A short-term controlled trial of an adjustable oral appliance for the treatment of mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 52: 362–368.
23. Fietze I., Laharnar N., Obst A., Ewert R., Felix S.B., Garcia C., Gläser S., Glos M., Schmidt C.O., Stubbe B., Völzke H., Zimmermann S., Penzel T. (2019) Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences – Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res* 28(5): 12770.
24. Gastaut H., Tassinari C.A., Duron B. (1965) Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 112(6): 568–579.
25. Gislason T., Johannsson J.H., Haraldsson A. *et al.* (2002) Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 166(6): 833–838.
26. Guilleminault C., Eldridge F.L., Dement WC. (1973) Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 181(4102): 856–858.
27. Handan T.O. (2019) Contemporary treatment approaches to obstructive sleep apnea syndrome. [In:] *Current approaches in orthodontics*, eds. B.I.Aslan, F.D. Uzuner, London: Intech Open, 175–194.

28. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2013) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33: 629–808.
29. Huang T.Y., Lin B.M., Redline S., Curhan G.C., Hu F.B., Tworoger S.S. (2018) Type of menopause, age at menopause, and risk of developing obstructive sleep apnea in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 187(7): 1370–1379.
30. Johnson D.A., Guo N., Rueschman M., Wang R., Wilson J.G., Redline S. (2018) Prevalence and correlates of obstructive sleep apnea among African Americans: the Jackson Heart Sleep Study. *Sleep* 41(10): 154.
31. Jung R., Kuhlo W. (1965) Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Prog Brain Res* 18: 140–159.
32. Kalucy M.J., Grunstein R., Lambert T., Glozier N. (2013) Obstructive sleep apnoea and schizophrenia – a research agenda. *Sleep Med Rev* 17: 357–365.
33. Kasai T., Floras J.S., Bradley T.D. (2012) Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* 126: 1495–1510.
34. Kirsch D.B. (2020) Obstructive sleep apnea. *Continuum (Minneap Minn)* 26(4): 908–928, doi: 10.1212/CON.0000000000000885
35. Kushida C.A., Morgenthaler T.I., Littner M.R., Alessi C.A., Bailey D., Coleman J. Jr *et al.* (2006) Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep* 29: 240–243.
36. Lee J.J., Sundar K.M. (2021) Evaluation and management of adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 199(2): 87–101, doi: 10.1007/s00408-021-00426-w
37. Maeda T., Fukunaga K., Nagata H., Haraguchi M., Kikuchi E., Miyajima A., Yamasawa W., Shirahama R., Narita M., Betsuyaku T., Asano K., Oya M. (2016) Obstructive sleep apnea syndrome should be considered as a cause of nocturia in younger patients without other voiding symptoms. *Can Urol Assoc J* 10(7-8): 241–245.
38. Malhotra A., Huang Y., Fogel R. *et al.* (2002) The male predisposition to pharyngeal collapse: the importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 1388–1395.
39. Malhotra A., White D.P. (2002) Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 360: 237–245.
40. Masa J.F., Corral R., Duran-Cantolla J. *et al.* (2011) Effectiveness of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnoea and hypopnoea syndrome. *Thorax* 66(7): 567–573, doi: 10.1136/thx.2010.152272
41. Mathur R., Douglas N.J. (1995) Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 122(3): 174–178.
42. McNicolas W.T. (2008) Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 5: 154–160.

43. Ng S.S., Chan T.O., To K.W., Ngai J., Tung A., Ko F.W.S., Hui D.S.C. (2010) Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology* 15(2): 336–342, doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01697.x
44. Okunogbe A. *et al.* (2002) Economic impacts of overweight and obesity. 2nd Edition with Estimates for 161 Countries. World Obesity Federation.
45. Patil S., Schneider H., Gladmon E. *et al.* (2004) Obesity and upper airway mechanical control during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 169: A435.
46. Peppard P.E., Young T., Barnett J.H., Palta M., Hagen E.W., Hla K.M. (2013) Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 177(9): 1006–1014.
47. Peppard P.E., Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J. (2000) Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 284(23): 3015–3021.
48. Ravesloot M.J.L., Vonk P.E., Maurer J.T., Oksenberg A., de Vries N. (2021) Standardized framework to report on the role of sleeping position in sleep apnea patients. *Sleep Breath* 25(4): 1717–1728.
49. Redline S., Tishler P.V., Tosteson T.D. *et al.* (1995) The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 151(3 pt 1): 682–687.
50. Russell M.B., Kristiansen H.A., Kværner K.J. (2014) Headache in sleep apnea syndrome: epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia* 34(10): 752–755.
51. Schellenberg J.B., Maislin G., Schwab R.J. (2000) Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea. The importance of oropharyngeal structures. *Am J Respir Crit Care Med* 162(2 Pt 1): 740–748.
52. Schwab R., Pasirstein M., Pierson R. *et al.* (2003) Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 522–530.
53. Schwab R.J., Gupta K.B., Geftter W.B., Metzger L.J., Hoffman E.A., Pack A.I. (1995) Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 152(5 Pt 1): 1673–1689.
54. Shamsuzzaman A., Gersh B., Somers V. (2003) Obstructive sleep apnea. Implications for cardiac and vascular disease. *J Am Med Assoc* 290: 1906–1914.
55. Weaver T.E., Grunstein R.R. (2008) Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 5: 173–178.
56. Whittle A.T., Marshall I., Mortimore I.L., Wraith P.K., Sellar R.J., Douglas N.J. (1999) Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 54: 323–328.
57. Whyte K.F., Allen M.B., Jeffrey A.A., Gould G.A., Douglas N.J. (1989) Clinical feature of the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Q J Med* 72: 659–666.

58. Won C.H.J., Reid M., Sofer T. *et al.* (2020) Sex differences in obstructive sleep apnea phenotypes, the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Sleep* 43(5): 274.
59. Young T., Finn L., Austin D., Peterson A. (2003) Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 167(9): 1181–1185.
60. Young T., Finn L., Peppard P.E. *et al.* (2008) Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 31: 1071–1078.
61. Young T., Peppard P., Gottlieb D. (2002) Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1217–1239.
62. Young T., Peppard P.E., Taheri S. (2005) Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 99(4):1592–1599.
63. Young T., Shahar E., Nieto F.J. *et al.* (2002) Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the sleep heart health study. *Arch Intern Med* 162(8): 893–900.

Inconspicuous symptoms, serious disease – obstructive sleep apnea

Streszczenie. Obturacyjny bezdech senny (OBS) to powszechne niedodiagnozowane schorzenie z objawami chrapania, z zaobserwowanymi bezdechami, sennością w ciągu dnia, zmęczeniem, bólami głowy. Objawy wynikają z epizodów całkowitego lub częściowego zapadnięcia się górnych dróg oddechowych prowadzących do hipoksemii i wybudzeń ze snu z często towarzyszącym uczuciem duszności, nykturią, nadmierną potliwością, lękiem i dezorientacją. Konsekwencją jest zasypianie w czasie codziennych czynności domowych, w pracy, podczas jazdy samochodem, co prowadzi do wypadków drogowych. Może być także przyczyną zaburzeń funkcji poznawczych, problemów z pamięcią, koncentracją, planowaniem, nawet zaburzeń depresyjnych i obniżenia libido. Istnieje bezpośredni związek występowania bezdechu sennego i zwiększonego ryzyka zgonów z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego oraz udaru mózgu. Za złoty standard potwierdzający obecność i oceniający nasilenie OBS uznaje się polisomnografię, analizującą zaburzenia oddechowe, rejestrującą czynność elektryczną (EEG), zmiany napięcia mięśni (EMG), ruchy gałek ocznych (EOG) oraz czynność elektryczną serca (EKG). Do potwierdzenia i określenia ciężkości OBS stosuje się wskaźnik Apopnea Hypopnea Index (AHI) określający średnią liczbę bezdechów na godzinę.

Postępowanie terapeutyczne w przypadku OBS powinno być wielokierunkowe. Wśród obecnie stosowanych metod najczęściej wymieniane są: terapia behawioralna, farmakoterapia, ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, aparaty wewnątrzustne oraz zabiegi chirurgiczne. Leczeniem z wyboru jest terapia z użyciem aparatów CPAP (stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych), której skuteczność potwierdzono licznymi badaniami.

Słowa kluczowe: obturacyjny bezdech senny, chrapanie, hipoksemia, polisomnografia

Abstract. Obstructive sleep apnea (OSA) is a common underdiagnosed condition with symptoms of snoring, observed apneas, daytime sleepiness, fatigue, headaches. Symptoms result from episodes of complete or partial collapse of the upper airways leading to hypoxemia and awakenings from sleep often accompanied by a feeling of shortness of breath, nocturia, excessive sweating, anxiety and disorientation. The consequence is falling asleep during everyday activities at home, at work, or while driving (which may lead to car accidents). It can also cause cognitive impairment, problems with memory, concentration, planning, even depressive disorders and decreased libido. There is a direct relationship between the occurrence of sleep apnea and an increased risk of death from cardiovascular diseases and stroke. The gold standard for confirming the presence and assessing the severity of OSA is considered to be polysomnography, which analyzes respiratory disorders, records electrical activity (EEG), changes in muscle tension (EMG), eye movements (EOG) and electrical activity of the heart (ECG). To confirm and determine the severity of OSA, we use the Apopnea/Hypopnea Index (AHI), which determines the average number of apneas per hour.

Therapeutic treatment for OSA should be multifaceted. Among the currently used methods, the most frequently mentioned are: behavioral therapy, pharmacotherapy, continuous positive airway pressure, intraoral devices and surgical procedures. The treatment of choice is therapy using CPAP devices (continuous positive airway pressure), the effectiveness of which has been confirmed by numerous studies.

Key words: obstructive sleep apnea, snoring, hypoxemia, polysomnography

Echoendoskopia: możliwości diagnostyczno-terapeutyczne

Agnieszka Meder

Endosonografia (EUS) – zastosowania diagnostyczne i terapeutyczne

EUS – endoskopowa ultrasonografia jest metodą diagnostyczną stosowaną na świecie od 1982 r. [9]. W 1992 roku wykonano pierwszą biopsję w trakcie tego badania. EUS stanowi uzupełnienie innych metod diagnostycznych, takich jak standardowa ultrasonografia, tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny. Istnieją dwa rodzaje aparatów: radialny i linearny. EUS radialny daje widoczność w zakresie 360 stopni i służy jedynie jako narzędzie diagnostyczne. Z tego powodu coraz częściej wypierany jest przez zastosowanie aparatu linearnego (sektorowego), za pomocą którego uzyskiwany jest obraz dostępnego badaniem obszaru. Z wykorzystaniem tego rodzaju aparatu poza realizacją diagnostyki obrazowej można pobrać materiał cytologiczny, a także wykonywać zabiegi terapeutyczne.

Podstawowymi wskazaniami do badania diagnostycznego EUS są:

- 1) uwypuklenie ściany przewodu pokarmowego,
- 2) ocena stopnia zaawansowania nowotworów dostępnymi badaniu endoskopowemu,
- 3) ocena dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (kamica, nowotwory, stwardniające zapalenie dróg żółciowych i inne stany zapalne),
- 4) diagnostyka trzustki.

Uwypuklenie ściany przewodu pokarmowego

Uwypukleniem mogą być: SMT (*submucosal tumors*), czyli guzki podśluzówkowe, żylaki, impresje zmian lub narządów zlokalizowanych przy ścianie przewodu pokarmowego, pogrubienie fałdów i usztywnienie ściany przewodu pokarmowego (tzw: *linitis plastica*). Uwypuklenia te są wykrywane w standardowych badaniach endoskopowych, natomiast bez badania EUS nie ma możliwości określenia charakteru tych zmian. Czasami zmiany te są również wykrywane w badaniach radiologicznych, takich jak KT, RM, wykonywanych często z innej przyczyny. Dzięki badaniu EUS we wskazanych przypadkach można wykonać biopsje tych zmian. Na rysunku 1 zamieszczono zdjęcie ściany żołądka wykonane podczas badania EUS.

W przeprowadzonych badaniach określających czułość i swoistość wykrywania tego typu zmian miary te wynoszą: w endoskopii zwykłej różnicowanie zmian śródściennych od impresji – czułość 87%, swoistość 29%; w badaniu EUS – czułość 92%, swoistość 100%. Tymczasem różnicowanie zmian śródściennych o typie łagodnym czy złośliwym nie jest już tak satysfakcjonujące i w tym przypadku wartości te wynoszą: czułość 64% i swoistość 80% [25].



Rys. 1. Pięć warstw ściany żołądka widocznych w badaniu EUS; kolejno od wewnątrz do zewnątrz: 1) błona śluzowa (hiperechogeniczna), 2) warstwa mięśniowa błony śluzowej (hipoechogeniczna), 3) błona podśluzowa (hiperechogeniczna), 4) warstwa mięśniówki właściwej (hipoechogeniczna), 5) błona surowicza (opracowanie własne)

Uwypukleniem ściany przewodu pokarmowego mogą być:

- narządy anatomiczne lub zmiany patologiczne przylegające do ściany przewodu pokarmowego (np. wątroba i śledziona oraz ich zmiany patologiczne, takie jak pseudotorbiele pozapalne trzustki),
- nowotwory łagodne (mięśniaki, tłuszczaki, tłuszczako-mięśniaki),
- nowotwory typu GIST (wywodzące się z mezenchymy),
- torbiele,
- żyłaki.

Diagnostyka EUS jest w tych przypadkach istotna przed podjęciem decyzji odnośnie do dalszego postępowania z pacjentem. Po wykonaniu tego badania można chorego zakwalifikować do leczenia endoskopowego, takiego jak mukozektomia czy dyssekcja podśluzówkowa, lub skierować pacjenta na standardowy zabieg operacyjny, jak również zalecić obserwację. W przypadku stwierdzenia dużych żyłaków dna żołądka chorych kwalifikuje się do leczenia endoskopowego pod kontrolą EUS, czyli wykonuje się: skleroterapię i embolizację spiralami.

W przeprowadzonych badaniach czułość w diagnostyce GIST (*Gastrointestinal Stromal Tumors*) w badaniu EUS wynosi 95%, a swoistość 72%. W diagnostyce złośliwości tych zmian używano 2 z 3 kryteriów: niejednorodność echostruktury, wielkość >3 cm i nieregularne obrysy guzka, które dawały czułość na poziomie 80% i swoistość 77% [4].

GIST to nowotwór wywodzący się z prekursorów komórek Cajala, który wykazuje ekspresję receptora CD117 (rys. 2, 3). Zwykle znajduje się go w 4. warstwie podczas badania EUS (*muscularis propria*). To zmiana hipoechogeniczna, często niejednorodna, w 10–30% wykazuje duży potencjał transformacji

złośliwej. Endosonograficznymi objawami alarmowymi są: rozmiar guza większy niż 3–4 cm, nieregularne obrysy i przestrzenie bezechowe w jego obrębie. Tymczasem w przypadku stwierdzenia bardzo charakterystycznego guzka SMT, który w badaniu endosonograficznym jest hiperechogeniczny o gładkich obrysach i zwykle znajduje się go w trzeciej warstwie ściany (*submucosa*), można rozpoznać tłuszczaka i w tym przypadku zaniechać obserwacji.



Rys. 2. GIST (materiały własne)



Rys. 3. GIST (materiały własne)

Zaawansowanie zmian nowotworowych dostępnym badaniu

Ocenie poddano naciek na głębsze warstwy ściany oraz na przylegające naczynia i okoliczne węzły chłonne (rys. 4, 5).



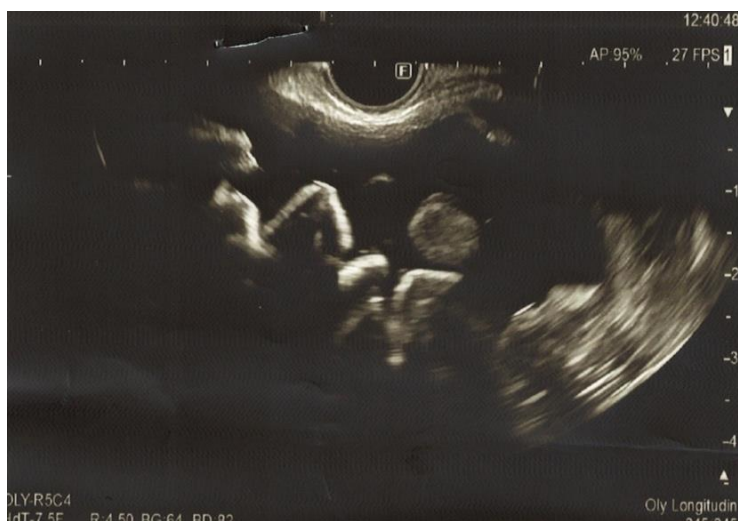
Rys. 4. Rak niskozróżnicowany dolnej części przełyku – w okolicy połączenia żołądkowo-przełykowego (materiały własne)



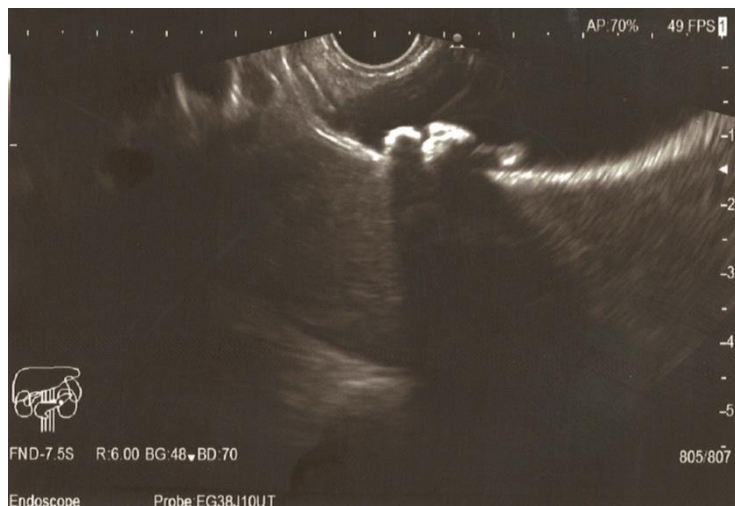
Rys. 5. W nadbrzuchu po stronie prawej patologiczne węzły chłonne w przebiegu rozсіяnej choroby nowotworowej (materiały własne)

Ocena pęcherzyka żółciowego i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych

W badaniu EUS można ocenić pęcherzyk żółciowy i zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe w przypadku podejrzenia: kamicy żółciowej (szczególnie przewodowej), nowotworów, torbieli, uchyłków okołobrodawkowych czy stanów zapalnych dróg żółciowych, jak w przypadku stwardniającego zapalenia dróg żółciowych i zapaleń IgG4 zależnych (rys. 6–9).



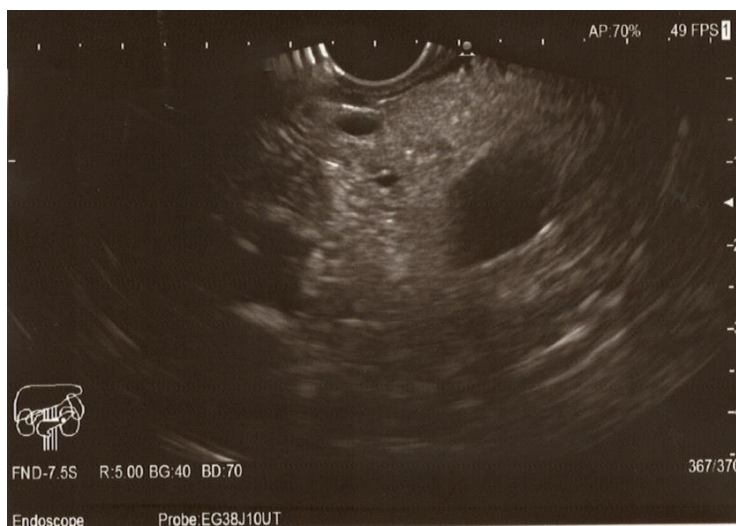
Rys. 6. Kamica pęcherzyka żółciowego (materiały własne)



Rys. 7. Kamica pęcherzyka żółciowego (materiały własne)



Rys. 8. PSC – stwardniające zapalenie dróg żółciowych (materiały własne)



Rys. 9. Prawidłowy obraz przewodu żółciowego wspólnego i przewodu Wirsunga na poziomie głowy trzustki (materiały własne)

Zwężenia dróg żółciowych u dorosłych mają w większości przypadków charakter złośliwy. W badaniach na dużej grupie chorych kierowanych do pracowni endoskopowych w celu przeprowadzenia EUS-FNA (biopsji cienkoigłowej w trakcie EUS) nowotwór złośliwy rozpoznano u 73% pacjentów [30] (rys. 10–12). W dwóch systematycznych przeglądach porównujących wartość diagnostyczną biopsji w EUS i biopsji wykonywanej w trakcie ECPW (w przypadku obecności guza w badaniach obrazowych, jak również w przypadku jego braku) nowotwór złośliwy potwierdzono u 74–87% przypadków [6]. Metaanaliza 8 badań i przegląd

systematyczny opublikowany w 2018 roku wykazały łącznie wyższą czułość EUS-FNA – 75% w stosunku do biopsji wykonywanej w trakcie ECPW (49%). Kolejna metaanaliza dotyczyła łącznie 500 chorych, którzy jednocześnie mieli wykonywane EUS-FNA i ECPW. Wykazała ona wyższą czułość EUS-FNA 75% w stosunku do biopsji ECPW 47% [7]. Metaanaliza opublikowana w 2016 roku z dwudziestu badań dotyczyła około 1000 chorych – wykazała czułość i swoistość dla EUS-FNA w przypadku zwężeń dróg żółciowych na poziomie 80% i 97% [26]. Dzięki pojawieniu się nowej generacji igieł do biopsji gruboigłowej (FNB) w trakcie EUS wartość diagnostyczna biopsji jeszcze wzrosła. Pojawiły się igły: z odwróconym skosem, z końcówką FORK-TIP, w których dwie ostre końcówki znajdują się po przeciwnych stronach igły, i igły Franseena, z 3 symetrycznymi krawędziami na końcówce igły. Igły te pozwalają na uzyskanie wałeczków komórkowych, w których zachowuje się architektonika tkanki, przez co wartość diagnostyczna materiału znacznie się zwiększa przy porównywalnej z FNA i nadal rzadkiej liczby działań niepożądanych. W ostatnim czasie pojawiły się nowe metody terapii celowanej opartej na profilowaniu genowym. W tym przypadku diagnostyczna biopsja zmian będzie niezwykle istotna. W badaniach stwierdzono, iż wykorzystując igłę FORK-TIP, uzyskano większe stężenie DNA w próbce [16], a z użyciem igły Franseena stwierdzono większą wydajność kwasów nukleinowych w próbce [2] i wystarczającą ilość materiału do badania niestabilności mikrosatelitarnej [28] w porównaniu z biopsją cienkoigłową EUS-FNA.



Rys. 10. Na granicy głowy i trzonu trzustki zmiana sugerująca raka – hipoechogeniczna o nieregularnych obrysach, słabo unaczyniona, twarda w elastografii; za zmianą poszerzony przewód Wirsunga i zanikowy mięsz trzustki (materiały własne)



Rys. 11. Na granicy głowy i trzonu trzustki zmiana sugerująca raka – hipoechogeniczna o nieregularnych obrysach, słabo unaczyniona, twarda w elastografii; za zmianą poszerzony przewód Wirsunga i zanikowy miąższ trzustki (materiały własne)



Rys. 12. Na granicy głowy i trzonu trzustki zmiana sugerująca raka – hipoechogeniczna o nieregularnych obrysach, słabo unaczyniona, twarda w elastografii; za zmianą poszerzony przewód Wirsunga i zanikowy miąższ trzustki (materiały własne)

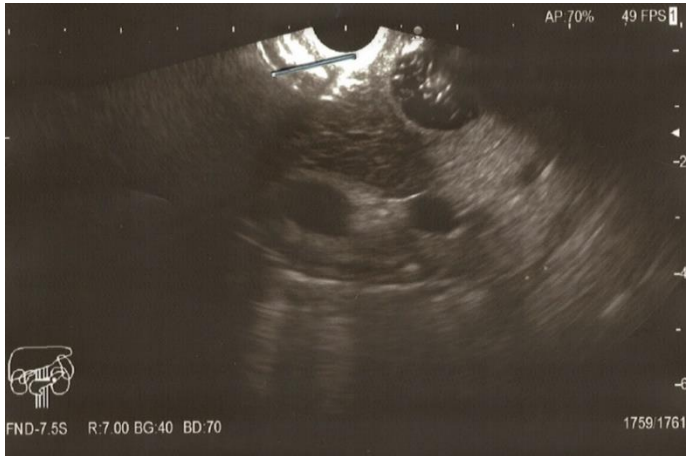
W przypadku zwężeń w okolicy wężki u potencjalnie operacyjnych pacjentów odradza się natomiast wykonywanie EUS-FNA/FNB zmiany pierwotnej ze względu na ryzyko rozsiewu do otrzewnej, co dyskwalifikuje chorego z przeszczepu. W tym przypadku zaleca się w diagnostyce EUS-FNA/FNB węzłów chłonnych.

Próba kaniulacji dróg żółciowych podczas ECPW nie udaje się w około 8% przypadków. W tych przypadkach pozostaje drenaż przezskórny dróg żółciowych PTBD, który w ostatnich czasach zastępowany jest drenażem dróg żółciowych pod kontrolą EUS. Drenaż taki można wykonywać za pomocą metody rendez-vous, polegającej na tym, że nakłuwa się przewód żółciowy wewnątrzwątrobowy lub zewnątrzwątrobowy i wprowadzony przez igłę przewodnik przeprowadza się przez brodawkę do światła dwunastnicy, a następnie wykonuje się standardowe ECPW. Można też wykonać dostęp do dróg żółciowych, gdzie wytwarza się drogę przezścienną między światłem dwunastnicy a przewodem żółciowym wspólnym (choledochoduodenostomia) lub między żołądkiem a przewodem wewnątrzwątrobowym (hepaticogastrostomia). Metaanalizy oceniające skuteczność tych metod wykazują techniczną skuteczność na poziomie 90% przy odsetku działań niepożądanych na poziomie 15–20%. Niestety zgłaszano również powikłania śmiertelne, częstsze w przypadku hepaticogastrostomii, a rzadsze w przypadku metody rendez-vous [1, 8, 17, 24].

Uchyłki dwunastnicy zlokalizowane w pobliżu brodawki Vatera (rys. 13, 14) blokują jej ujście lub obejmują brodawkę w dnie, powodując czasami mechaniczną przeszkodę w odpływie żółci i wystąpienie żółtaczki mechanicznej. Taka żółtaczka bez wykrycia innych przyczyn to zespół Lammela [29]. Leczenie w tym przypadku polega na zabiegu ECPW ze sfinkterotomią i protezowaniem dróg żółciowych.



Rys. 13. Uchyłki okołobrodawkowe (materiały własne)



Rys. 14. Uchyłki okołobrodawkowe (materiały własne)

Diagnostyka trzustki

Diagnostyka trzustki polega na różnicowaniu zmian ogniskowych w jej obrębie, które mogą być rakiem, guzem zapalnym, guzem neuroendokrynnym typu NET, torbielami – pseudotorbielami, torbielami pozapalnymi, nowotworami torbielowatymi, innymi zmianami torbielowatymi lub innymi rzadszymi zmianami.

Nowotwory torbielowate trzustki:

Do nowotworów torbielowatych zalicza się (tabela 1):

- 1) wewnątrzprzewodowy nowotwór śluzowy – IPMN,
- 2) śluzowy nowotwór torbielowaty – MCN (rys. 15),
- 3) surowiczy gruczolak – SCA bądź nowotwór surowiczy z małą ilością torbieli – SOA.



Rys. 15. MCN – śluzowy nowotwór torbielowaty (materiały własne)

Tabela 1. Różnicowanie nowotworów torbielowatych w trzustce (opracowanie własne)

Rodzaj	IPMN	MCN	SCA/ SOA
Płeć	M > K 1,5:1	K > M 9:1	K > M/K = M 9:1
Wiek (średni czas zachorowania w latach)	64	47	71/63
Lokalizacja	głowa 74%	ogon 90%	trzon i ogon 75% głowa 60%
Cechy charakterystyczne	– objaw rybiego oka (śluz w ujściu brodawki Vatera) Triada Quasi: – objaw rybiego oka – poszerzony przewód Wirsunga – śluz ! szukać innych nowotworów: sutek, prostata, jelito grube	wielokomorowy	blizna centralna i plaster miodu/ podobny do MCN
Rokowanie	dobrze u 70% chorych	dobrze po resekcji	dobrze
Badanie płynu ! punkcja płynu ze zmian torbielowatych zawsze z profilaktyką antybiotykową	barwienie na mucynę Amylaza (+) CEA > 192	barwienie na mucynę Amylaza (-) CEA > 192	barwienie na glikogen Amylaza (-) CEA niskie



Rys. 16. Niewielka torbiel prosta trzustki (materiały własne)

Diagnostyka przewlekłego zapalenia trzustki – PZT

Kryteria, według których rozpoznaje się przewlekłe zapalenie trzustki, przedstawiono w tabeli 2, a na rysunkach 17 i 18 – objawy PZT.

Tabela 2. Klasyfikacja porządkująca rozpoznanie PZT na podstawie badania EUS z 2009 roku Rosemont (opracowanie własne)

Kryteria mięszone	Kryteria przewodowe
– ogniska wzmożonej echogeniczności z cieniem akustycznym (kryterium duże A)	– złoże w przewodzie trzustkowym (kryterium duże A)
– ogniska wzmożonej echogeniczności bez cienia akustycznego (kryterium mniejsze)	– poszerzenie przewodu trzustkowego >3,5 cm (kryterium mniejsze)
– budowa płacikowa typu „plaster miodu” (kryterium duże B)	– nieregularny zarys przewodu trzustkowego (kryterium mniejsze)
– budowa płacikowa nie o typie „plaster miodu” (kryterium mniejsze)	– pierwszorzędowe odgałężenia boczne > 1 mm (kryterium mniejsze)
– obecność torbieli (kryterium mniejsze)	– hiperechogeniczna ściana przewodu Wirsung (kryterium mniejsze)
– silnie echogenne przegrody (kryterium mniejsze)	
Interpretacja kryteriów Rosemont przewlekłe zapalenie trzustki rozpoznaje się, gdy odnotowano: – 1 KD (kryterium duże) +> = 3 KM (kryteria mniejsze) – 1 KD A + 1 KD B – 2 KD A	



Rys. 17. Płacikowa budowa mięszu trzustki (materiały własne)



Rys. 18. Zwapnienia mięszu trzustki (materiały własne)

Diagnostyka autoimmunologicznego zapalenia trzustki

TYP-LPSP, który jest związany z obecnością przeciwciał IgG 4, i TYP2-IDCP często związany z nieswoistą chorobą zapalną jelit – IBD. Obraz endosonograficzny, który sugeruje ten typ zapalenia, to powiększona, hipoechogeniczna trzustka – „obraz kiełbasy” lub obraz guza w głowie trzustki podobny do raka i wieloodcinkowe zwężenie przewodu Wirsunga.

Ocena zaawansowania raków trzustki

W tym przypadku określa się głównie resekcyjność guza. Według wytycznych National Comprehensive Cancer Network z 2017 r. resekcyjny guz nie przylega do dużych naczyń – CA, SMA, CHA. Guz nie przylega do SMV i PV lub przylega bez zmiany kształtu naczynia do $\leq 180^\circ$ obwodu naczynia SMVi/lub PV.

Za pomocą EUS można również oceniać powikłania zakrzepowe w żyłę wrotnej wątroby i śledzionowej.

Istnieją metody poprawiające przydatność diagnostyczną EUS. Zalicza się do nich:

- 1) **elastografię** – opcja wbudowana w funkcje aparatu USG, badająca twardość tkanek, pozwalająca nanosić dane na obrazy morfologiczne – najczęściej kolorowe mapy. W diagnostyce EUS dzięki zaawansowanej technologii pozwala ona uzyskać obraz odkształceń tkanki wyłącznie dzięki ruchom pulsacyjnym naczyń. Zmiany złośliwe są zwykle twardsze (kolor niebieski) od zmian zapalnych (kolory czerwony, zielony). Niektóre nowotwory, takie jak guzy neuroendokrynne, są o bardzo wysokiej twardości w elastografii, co jest wykorzystywane w diagnostyce różnicowej tych zmian;

- 2) **harmoniczne EUS z kontrastem** – metoda wykorzystująca specjalny kontrast ultrasonograficzny zawierający sześć fluorków siarki w mikropęcherzykach (preparat Sonovue), który po podaniu dożylnym pomaga różnicować zmiany bogato unaczynione, przykładowo NET od zmian słabo unaczynionych, do których zalicza się raka trzustki;
- 3) **badanie dopplerowskie**, które służy do oceny stanu tętnic i żył. Polega ono na wykorzystaniu zmiany częstotliwości fal ultradźwiękowych, odbijających się od krwinek płynących przez naczynia. W badaniu EUS jest ono niezwykle istotne przy różnicowaniu zmian naczyniowych od innych zmian płynowych. Przed wykonaniem drenażu taka metoda pozwala wykluczyć chorych z pseudotętniakiem pozapalnym trzustki, ponadto pomaga w określeniu bezpiecznego miejsca do nakłucia i drenażu przezściennego, aby uniknąć krwawienia;
- 4) **biopsję cienkoigłową EUS-FNA i gruboigłową EUS-FNB** – wskazania do biopsji EUS-FNA i EUS-FNB to zmiany torbielowate w trzustce i zmiany lite. Torbiele >2 (3 cm) są wskazaniem do punkcji płynu na badania dodatkowe, mniejsze nakłuwamy tylko, gdy występują cechy alarmowe (gruba ściana, guzki przyścienne lub wzrost zmiany w trakcie obserwacji). W przypadku nowotworów torbielowatych IPMN, czyli śluzowych nowotworów związanych z przewodami trzustkowymi, dodatkowe cechy ryzyka to zwężenie przewodu trzustkowego z dystalnym zanikiem miększu trzustki, powiększenie okolicznych węzłów chłonnych oraz poszerzenie przewodu Wirsunga $> 6-9$ mm, a cechami wysokiego ryzyka dla tego typu nowotworów są poszerzenie przewodu Wirsunga ≥ 10 mm oraz pojawienie się żółtaczki związanej z masą torbielowatą w głowie trzustki. Mimo tych danych obserwacja pacjentów wykazuje, że nawet w przypadku współistniejących cech wysokiego ryzyka 80% chorych przeżywa okres 5 lat.

W przypadku zmian litych biopsję gruboigłową wykonuje się w przypadkach: podejrzenia o GIST (>2 cm), autoimmunologicznego zapalenia trzustki: AZT, chłoniaka, zmian przerzutowych, przy wykonywaniu biopsji wątroby lub gdy wcześniej wykonywane FNA okazało się niediagnostyczne.

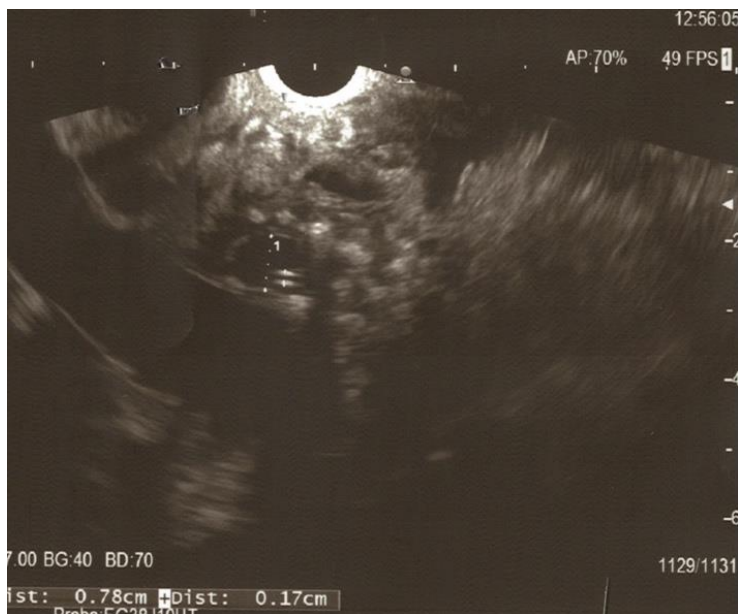
EUS jest aktualnie na świecie standardem postępowania w diagnostyce i terapii wielu chorób przewodu pokarmowego, w szczególności pola trzustkowo-żółciowego.

Pozwala często uniknąć wykonywania innych obciążających zabiegów, między innymi pozwala zredukować wykonywanie ECPW o 75% przy średnim ryzyku kamicy żółciowej przewodowej. Należy zapamiętać, iż ECPW diagnostyczne aktualnie nie istnieje.

W przypadku bezbólowej żółtaczki o niejasnej etiologii, podejrzenia guza trzustki, w przypadku zapalenia dróg żółciowych czy innych zmian uciskających na drogi żółciowe zaleca się zacząć od diagnostycznego badania EUS, co często pozwala uniknąć wykonywania ECPW z wszystkimi jego powikłaniami. Należy ponadto zdawać sobie sprawę z tego, że po protezowaniu dróg żółciowych w czasie ECPW diagnostyka endosonograficzna jest już znacznie utrudniona, szczególnie w przypadku założenia metalowej protezy samorozprężalnej SEMS.

Niestety w Polsce diagnostyka endosonograficzna nadal nie jest szeroko dostępna ze względu na to, że brakuje wykwalifikowanych w tej dziedzinie specjalistów. W ciągu ostatnich lat na świecie obserwuje się również szybki rozwój endosonograficznych zabiegów leczniczych. Zalicza się do nich drenaże pseudotorbieli pozapalnych trzustki i WOPN (ograniczonej martwicy trzustki) przez ścianę przewodu pokarmowego. Aktualnie nie zaleca się przezskórnego drenażu, który wiąże się z częstymi poważnymi powikłaniami, takimi jak zakażenie czy wytworzenie przewlekłej przetoki zewnętrznej, oraz ze znacznym dyskomfortem odczuwanym przez chorego. Skuteczność drenażu pod kontrolą EUS w porównaniu z konwencjonalnym jest istotnie wyższa (100% vs 33%) [31]. Kontrola endosonograficzna istotnie zwiększa bezpieczeństwo wykonywanego drenażu dzięki uwidocznieniu samej zmiany i okolicznych naczyń [15, 23]. W przebiegu OZT w części przypadków odnotowuje się powstanie pozapalnych trzustkowych i pozatrzustkowych zbiorników płynowych, które są konsekwencją uszkodzenia przewodów trzustkowych [12]. We wczesnej fazie obserwuje się ostre okołotrzustkowe zbiorniki płynowe APFC (*acute peripancreatic fluid collection*), które po 4 tygodniach przekształcają się w pseudotorbiele (pancreatic pseudocyst) [14]. Zmiany te mają już wykształconą ścianę, co odróżnia je od zmian ostrej fazy. W przypadku martwiczego zapalenia trzustki dochodzi do martwicy miększu trzustki i tkanek okołotrzustkowych. W ciągu pierwszych 4 tygodni tej postaci OZT określane są one jako ANC (*acute necrotic collection*) [14]. Po 4 tygodniach blisko 50% z nich ulega samoistnej regresji, natomiast w pozostałych przypadkach przekształcają się one w zbiorniki martwicy ograniczonej trzustki – WOPN. Zbiorniki te zawierają upłynnioną martwicę z fragmentami martwiczych tkanek. Przy podejmowaniu dalszych decyzji terapeutycznych w przypadku WOPN w pierwszej kolejności należy wykonać ECPW [12, 13] i gdy stwierdzi się uszkodzenie przewodu Wirsunga, trzeba wykonać bierny drenaż przebrodawkowy, a następnie wykonać drenaż przezścienny pod kontrolą EUS. Podobne postępowanie jest zalecane w przypadku jatrogennych i urazowych zbiorników płynowych. Inne postępowanie jest natomiast zalecane w przypadku objawowej pseudotorbieli trzustki – wystarczy wówczas sam drenaż przezścienny pod kontrolą EUS. Doprowadza on do regresji zbiornika i przez odwrócenie gradientu ciśnień powoduje wygojenie uszkodzenia przewodu trzustkowego. Zastosowanie dodatkowo w tym przypadku drenażu przebrodawkowego pogarsza rokowanie. Wyjątkiem są nawrotowe pseudotorbiele, gdyż chcąc je wyleczyć, należy koniecznie przeprowadzić drenaż przebrodawkowy.

W przypadku uszkodzeń przewodu Wirsunga w PZT rzadko występują pseudotorbiele, najczęściej dochodzi do zwężeń proksymalnej części przewodu Wirsunga z poststenotycznym jego poszerzeniem. W pierwszej kolejności wykonuje się w tym przypadku drenaż przebrodawkowy, dopiero przy jego nieskuteczności przeprowadza się drenaż przezścienny pozaanatomiczny przewodu Wirsunga pod kontrolą EUS (rys. 19).



Rys. 19. Plastikowa proteza w przewodzie Wirsunga w PZT (materiały własne)

Względnymi przeciwwskazaniami do drenażu przezściennego są odległość ściany zmiany, która ma być drenowana do ściany żołądka >2 cm, oraz obecność żyłaków i/lub naczyń krwionośnych o dużej średnicy pomiędzy wymienionymi strukturami.

Metodą zabiegową w leczeniu bólu w przebiegu zaawansowanego raka trzustki jest neuroliza (miejscowa iniekcja etanolu) lub blokada (miejscowe wstrzyknięcie glikokortykosteroidu/anestetyku) splotu trzewnego pod kontrolą EUS. W przypadku leczenia bólu w przebiegu PZT – przewlekłego zapalenia trzustki ta metoda według rekomendacji grupy roboczej nie jest zalecana ze względu na małą skuteczność odległą.

W ostatnich latach obserwuje się również inne sposoby terapeutyczne leczenia zmian nowotworowych z wykorzystaniem metod ablacyjnych w pewnych grupach pacjentów. Do metod tych należą: ablacja falami radiowymi (RFA) i terapia fotodynamiczna PDT.

Leczenie chirurgiczne zmian w trzustce nawet w wyspecjalizowanych ośrodkach wiąże się z wysoką śmiertelnością sięgającą 2%, w pozostałych ośrodkach jest ona istotnie wyższa i sięga 8–10%. W przypadku zmian o potencjalnie niepewnej lub niewielkiej złośliwości, takich jak NET, MCN, IPMN, kwalifikacja do zabiegu operacyjnego stanowi duży dylemat. Z tego też powodu poszukuje się ciągle alternatywnych – względem tradycyjnych – metod leczenia. Jedną z nich jest RFA, czyli metoda, która do niszczenia tkanek nowotworowych wykorzystuje prąd o częstotliwości fal radiowych 350–500 KHz. Wytwarza on energię cieplną i wtórną martwicę patologicznej tkanki. Rozwój technik endosonograficznych otworzył możliwości wprowadzenia sond RFA przez kanał

biopsyjny bezpośrednio do zmiany. Badania kliniczne dają obiecujące wyniki leczenia ze stosunkowo niewielką liczbą działań niepożądanych, ale metoda ta nadal jest w fazie eksperymentalnej [3, 5, 10, 19, 27].

Terapia fotodynamiczna PDT (*photodynamic therapy*) to metoda opierająca się na reakcji fototoksycznej, do której dochodzi w wyniku działania substancji fotouczulającej i światła o odpowiedniej dla danej substancji fali. Reakcja ta zachodzi tylko w obecności fotouczulacza, który może być jednym z metabolitów komórkowych lub substancją wprowadzaną z zewnątrz. Przy naświetleniu fotouczulacza, którego budowa najczęściej jest oparta na budowie pierścieni porfiryńowych i porfiryńopodobnych, a który kumuluje się w masie guza, zostaje wyemitowana porcja energii uruchamiająca kaskadę reakcji powodujących efekt fototoksyczny. Aby zwiększyć powinowactwo fotouczulacza do guza, dodatkowo stosuje się przeciwciała, co zapobiega uszkodzeniom okolicznych tkanek.

Badanie nad terapią fotodynamiczną wykonywaną pod kontrolą EUS z wykorzystaniem verteporfiryny w przypadku nieresekcyjnego raka trzustki dało pozytywne wyniki [11].

Istnieją również doniesienia o podawaniu chemioterapeutyków do guza pod kontrolą endosonograficzną – EUS-FNI. Badanie dotyczące gemcytabiny podawanej w iniekcjach pod kontrolą EUS do raka trzustki w stadiach: II, III i IV dało również obiecujące wyniki [21].

Ze względu na słabe unaczynienie raka trzustki skuteczność chemioterapii nadal jest niska. Ciągłe poszukiwane są metody, które by ją poprawiły. W jednym z ostatnich badań podawano mikrocząstki fosforu ³² w formie iniekcji pod kontrolą EUS do zmiany przed standardową chemioterapią FOLFIRYNOX, co znacznie zwiększyło jej skuteczność [22].

Duże nadzieje w leczeniu raka trzustki wiąże się również z wirusami onkolitycznymi, które mają zdolność replikacji w komórkach nowotworowych, powodując ich rozpad. Problemem w ich stosowaniu jest dotarcie do komórek nowotworowych z ominięciem układu immunologicznego chorego, który może je rozpoznać jako obce i zniszczyć. Wydaje się, że w przypadku raka trzustki podanie tego typu wirusów pod kontrolą EUS bezpośrednio do zmiany może znacznie zwiększyć ich skuteczność. Istnieją również badania nad terapią łączoną wirusami onkolitycznymi z chemioterapią i terapią genową [20].

SBRT (*Stereotactic Body Radiation Therapy*) jest ważną opcją terapeutyczną w raku trzustki, który jest jednym z nowotworów o najgorszym rokowaniu. Aby zminimalizować uszkodzenia w trakcie radioterapii, zaczęto używać w tej opcji leczenia znaczniki (*fiducial markers*), dzięki którym zwiększa się jej skuteczność, a zmniejsza ryzyko uszkodzenia okolicznych zdrowych tkanek. Rozwój endosonografii umożliwia wprowadzenie znaczników za pomocą igły endosonograficznej do zmiany, a nie jak wcześniej wprowadzenie znaczników przezskórnie, co nie było tak precyzyjne. Umieszczenie w taki sposób znaczników zmniejsza również ryzyko powikłań i ryzyko przemieszczania się znaczników. Wyróżnia się znaczniki: stałe i płynne. Znaczniki stałe mogą być wykonane z trzech materiałów: złota, platyny i węgla. Wśród nich najlepiej poznane są znaczniki złote. Największą wadą ich stosowania jest pozostawienie ich w ciele

człowieka, gdy nie zostaną one usunięte za pomocą metod operacyjnych podczas resekcji zmian nowotworowych. Zaletą znaczników płynnych, do których zalicza się hydrożele, jest to, iż utrzymują się w miejscu przez 12 tygodni, następnie hydrolizują i w ciągu 7 miesięcy ulegają absorpcji do tkanek, a następnie w całości usuwane są przez nerki [18].

Dzięki badaniu EUS i zabiegom wykonywanym pod jego kontrolą pojawiły się nowe możliwości diagnostyczno-terapeutyczne, z którymi wiąże się nadzieje na nowe metody leczenia chorych.

Piśmiennictwo

1. Alvarez-Sánchez M.V., Jenssen C., Faiss S., Napoléon B. (2014) Interventional endoscopic ultrasonography: an overview of safety and complications. *Surg Endosc* 28(3): 712–734, doi: 10.1007/s00464-013-3260-5. PMID: 241.
2. Asokkumar R., Yung K.C., Loh T., Kah Ling L., Gek San T., Ying H., Tan D., Khor C., Lim T., Soetikno R. (2019) Comparison of tissue and molecular yield between fine-needle biopsy (FNB) and fine-needle aspiration (FNA): a randomized study. *Endosc Int Open* 7(8): 955–963, doi: 10.1055/a-0903-2565. PMID: 31367675; PMCID: PMC6656554.
3. Barret M., Leblanc S., Rouquette A., Chaussade S., Terris B., Prat F. (2019) EUS-guided pancreatic radiofrequency ablation: preclinical comparison of two currently available devices in a pig model. *Endosc Int Open* 7(2): 138–143, doi: 10.1055/a-0668-5653. PMID: 30705944; PMCID: PMC6336466.
4. Brand B., Oesterhelweg L., Binmoeller K.F., Sriram P.V., Bohnacker S., Seewald S., de Weerth A., Soehendra N. (2002) Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 34(4): 290–297, doi: 10.1016/s1590-8658(02)80150-5. PMID: 12038814.
5. Carrara S., Arcidiacono P.G., Albarello L., Addis A., Enderle M.D., Boemo C., Campagnol M., Ambrosi A., Doglioni C., Testoni P.A. (2008) Endoscopic ultrasound-guided application of a new hybrid cryotherm probe in porcine pancreas: a preliminary study. *Endoscopy* 40(4): 321–326, doi: 10.1055/s-2007-995595. PMID: 18389449.
6. de Moura D.T.H., Moura E.G.H., Bernardo W.M., de Moura E.T.H., Baraca F.I., Kondo A., Matuguma S.E., Almeida Artifon E.L. (2018) Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasound for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound* 7(1): 10–19, doi: 10.4103/2303-9027.193597. PMID: 27824027; PMCID: PMC5838722.
7. de Moura D.T.H., Ryou M., de Moura E.G.H., Ribeiro I.B., Bernardo W.M., Thompson C.C. (2020) Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based tissue sampling in suspected malignant biliary strictures: a meta-analysis of same-session procedures. *Clin Endosc* 53(4): 417–428, doi: 10.5946/ce.2019.053. PMID: 31684700; PMCID: PMC7403009.

8. Dhindsa B.S., Mashiana H.S., Dhaliwal A., Mohan B.P., Jayaraj M., Sayles H., Singh S., Ohning G., Bhat I., Adler D.G. (2020) EUS-guided biliary drainage: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound* 9(2): 101–109, doi: 10.4103/eus.eus_80_19. PMID: 32295967; PMCID: PMC7279084.
9. Dimagno E.P., Regan P.T., Clain J.E., James E.M., Buxton J.L. (1982) Human endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 83(4): 824–829.
10. Goldberg S.N., Mallery S., Gazelle G.S., Brugge W.R. (1999) EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 50(3): 392–401. doi: 10.1053/ge.1999.v50.98847. PMID: 10462663.
11. Hanada Y., Pereira S.P., Pogue B., Maytin E.V., Hasan T., Linn B., Mangels-Dick T., Wang K.K. (2021) EUS-guided verteporfin photodynamic therapy for pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 94(1): 179–186. doi: 10.1016/j.gie.2021.02.027. PMID: 33647286; PMCID: PMC10434704.
12. Jagielski M., Jackowski M. (2021) The role of endoscopic transpapillary stenting of the main pancreatic duct during the endoscopic treatment of pancreatic fluid collections. *J Clin Med* 10(4): 761, doi: 10.3390/jcm10040761. PMID: 33672814; PMCID: PMC7918499.
13. Jagielski M., Smoczyński M., Adrych K. (2018) The role of endoscopic treatment of pancreatic duct disruption in patients with walled-off pancreatic necrosis. *Surg Endosc* 32(12): 4939–4952, doi: 10.1007/s00464-018-6255-4. PMID: 29869080.
14. Jagielski M., Smoczyński M., Jackowski M. (2023) Techniki endoskopowe w leczeniu powikłań miejscowych ostrego zapalenia trzustki. *Gastroenterol Prakt* 15: 19–40.
15. Kahaleh M., Shami V.M., Conaway M.R., Tokar J., Rockoff T., de La Rue SA, de Lange E., Bassignani M., Gay S., Adams R.B., Yeaton P. (2006) Endoscopic ultrasound drainage of pancreatic pseudocyst: a prospective comparison with conventional endoscopic drainage. *Endoscopy* 38(4): 355–359, doi: 10.1055/s-2006-925249. PMID: 16680634.
16. Kandel P., Nassar A., Gomez V., Raimondo M., Woodward T.A., Crook J.E., Fares N.S., Wallace M.B. (2021) Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy versus fine-needle aspiration for genomic profiling and DNA yield in pancreatic cancer: a randomized crossover trial. *Endoscopy* 53(4): 376–382, doi: 10.1055/a-1223-2171. PMID: 32767288.
17. Khan M.A., Akbar A., Baron T.H., Khan S., Kocak M., Alastal Y., Hammad T., Lee W.M., Sofi A., Artifon E.L., Nawras A., Ismail M.K. (2016) Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 61(3): 684–703, doi: 10.1007/s10620-015-3933-0. PMID: 26518417.
18. Kim S.H., Shin E.J. (2021) Endoscopic ultrasound-guided fiducial placement for stereotactic body radiation therapy in pancreatic malignancy. *Clin Endosc* 54(3): 314–323, doi: 10.5946/ce.2021.102. PMID: 34082487; PMCID: PMC8182253.

19. Lakhtakia S. (2017) Therapy of pancreatic neuroendocrine tumors: fine needle intervention including ethanol and radiofrequency ablation. *Clin Endosc* 50(6): 546–551, doi: 10.5946/ce.2017.167. PMID: 29207860; PMCID: PMC5719904.
20. Lee J.C., Shin D.W., Park H., Kim J., Youn Y., Kim J.H., Kim J., Hwang J.H. (2020) Tolerability and safety of EUS-injected adenovirus-mediated double-suicide gene therapy with chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer: a phase 1 trial. *Gastrointest Endosc* 92(5): 1044–1052.e1, doi: 10.1016/j.gie.2020.02.012. PMID: 32084409.
21. Levy M.J., Alberts S.R., Bamlet W.R., Burch P.A., Farnell M.B., Gleeson F.C., Haddock M.G., Kendrick M.L., Oberg A.L., Petersen G.M., Takahashi N., Chari S.T. (2017) EUS-guided fine-needle injection of gemcitabine for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 86(1): 161–169, doi: 10.1016/j.gie.2016.11.014. PMID: 27889543; PMCID: PMC6131689.
22. Lim A.H.W., Zobel J., Bills M., Hsieh W., Crouch B., Joshi R., Thomson J.E., Neo E., Kuan L.L., Safaeian R., Tse E., Rayner C.K., Ruszkiewicz A., Singhal N., Bartholomeusz D., Nguyen N.Q. (2024) The impact of combined chemotherapy and intra-tumoural injection of phosphorus-32 microparticles on vascularity in locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancers (Basel)* 16(19): 3412, doi: 10.3390/cancers16193412. PMID: 39410031; PMCID: PMC11475738.
23. Lopes C.V., Pesenti C., Bories E., Caillol F., Giovannini M. (2007) Endoscopic-ultrasound-guided endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocysts and abscesses. *Scand J Gastroenterol* 42(4): 524–529, doi: 10.1080/00365520601065093. PMID: 17454865.
24. Moole H., Bechtold M.L., Forcione D., Puli S.R. (2017) A meta-analysis and systematic review: Success of endoscopic ultrasound guided biliary stenting in patients with inoperable malignant biliary strictures and a failed ERCP. *Medicine (Baltimore)* 96(3): 5154, doi: 10.1097/MD.0000000000005154. PMID: 28099327; PMCID: PMC5279072.
25. Rösch T., Kapfer B., Will U., Baronius W., Strobel M., Lorenz R., Ulm K. (2002) New techniques accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scan J Gastroenterol* 37(7): 856–862, <https://doi.org/10.1080/gas.37.7.856.862>
26. Sadeghi A., Mohamadnejad M., Islami F., Keshtkar A., Biglari M., Malekzadeh R., Eloubeidi M.A. (2016) Diagnostic yield of EUS-guided FNA for malignant biliary stricture: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 83(2): 290–298, doi: 10.1016/j.gie.2015.09.024. PMID: 26422979.
27. Silviu U.B., Daniel P., Claudiu M., Săndulescu L., Simona F., Ștefan P., Valeriu Ș., Adrian S. (2015) Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of the pancreas: an experimental study with pathological correlation. *Endosc Ultrasound* 4(4): 330–335, doi: 10.4103/2303-9027.170426. PMID: 26643702; PMCID: PMC4672592.

28. Sugimoto M., Irie H., Takagi T., Suzuki R., Konno N., Asama H., Sato Y., Nakamura J., Takasumi M., Hashimoto M., Kato T., Kobashi R., Kobayashi Y., Hashimoto Y., Hikichi T., Ohira H. (2020) Efficacy of EUS-guided FNB using a Franseen needle for tissue acquisition and microsatellite instability evaluation in unresectable pancreatic lesions. *BMC Cancer* 20(1): 1094, doi: 10.1186/s12885-020-07588-5. PMID: 33176750; PMCID: PMC7659127.
29. Tabata S., Miyazato K., Hoshino K. et al. (2020) Diagnosis of Lemmel's syndrome by air insufflation during endoscopy. *Pol Arch Intern Med* 120: 66–67, doi:10.20452/pamw.1497796551.
30. Tummala P., Munigala S., Eloubeidi M.A., Agarwal B. (2013) Patients with obstructive jaundice and biliary stricture ± mass lesion on imaging: prevalence of malignancy and potential role of EUS-FNA. *J Clin Gastroenterol* 47(6): 532–537, doi: 10.1097/MCG.0b013e3182745d9f. PMID: 23340062.
31. Varadarajulu S., Christein J.D., Tamhane A., Drelichman E.R., Wilcox C.M. (2008) Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest Endosc* 68(6): 1102–1111, doi: 10.1016/j.gie.2008.04.028. PMID: 18640677.
32. Alvarez-Sánchez M.V., Jenssen C., Faiss S., Napoléon B. (2014) Interventional endoscopic ultrasonography: an overview of safety and complications. *Surg Endosc* 28(3): 712–734 doi: 10.1007/s00464-013-3260-5
33. Asokkumar R., Yung K.C., Loh T., Kah Ling L., Gek San T., Ying H., Tan D., Khor C., Lim T., Soetikno R. (2019) Comparison of tissue and molecular yield between fine-needle biopsy (FNB) and fine-needle aspiration (FNA): a randomized study. *Endosc Int Open* 7(8): 955–963 doi: 10.1055/a-0903-2565
34. Barret M., Leblanc S., Rouquette A., Chaussade S., Terris B., Prat F. (2019) EUS-guided pancreatic radiofrequency ablation: preclinical comparison of two currently available devices in a pig model. *Endosc Int Open* 7(2): 138–143, doi: 10.1055/a-0668-5653
35. Brand B., Oesterhelweg L., Binmoeller K.F., Sriram P.V., Bohnacker S., See-wald S., de Weerth A., Soehendra N. (2002) Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 34(4): 290–297, doi: 10.1016/s1590-8658(02)80150-5
36. Carrara S., Arcidiacono P.G., Albarello L., Addis A., Enderle M.D., Boemo C., Campagnol M., Ambrosi A., Doglioni C., Testoni P.A. (2008) Endoscopic ultrasound-guided application of a new hybrid cryotherm probe in porcine pancreas: a preliminary study. *Endoscopy* 40(4): 321–326, doi: 10.1055/s-2007-995595
37. de Moura D.T.H., Moura E.G.H., Bernardo W.M., de Moura E.T.H., Baraca F.I., Kondo A., Matuguma S.E., Almeida Artifon E.L. (2018) Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasound for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound* 7(1): 10–19, doi: 10.4103/2303-9027.193597

38. de Moura D.T.H., Ryou M., de Moura E.G.H., Ribeiro I.B., Bernardo W.M., Thompson C.C. (2020) Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based tissue sampling in suspected malignant biliary strictures: a meta-analysis of same-session procedures. *Clin Endosc* 53(4): 417–428, doi: 10.5946/ce.2019.053
39. Dhindsa B.S., Mashiana H.S., Dhaliwal A., Mohan B.P., Jayaraj M., Sayles H., Singh S., Ohning G., Bhat I., Adler D.G. (2020) EUS-guided biliary drainage: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound* 9(2): 101–109, doi: 10.4103/eus.eus_80_19
40. Dimagno E.P., Regan P.T., Clain J.E., James E.M., Buxton J.L. (1982) Human endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 83(4): 824–829.
41. Goldberg S.N., Mallery S., Gazelle G.S., Brugge W.R. (1999) EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 50(3): 392–401, doi: 10.1053/ge.1999.v50.98847
42. Hanada Y., Pereira S.P., Pogue B., Maytin E.V., Hasan T., Linn B., Mangels-Dick T., Wang K.K. (2021) EUS-guided verteporfin photodynamic therapy for pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 94(1): 179–186, doi: 10.1016/j.gie.2021.02.027
43. Jagielski M., Jackowski M. (2021) The role of endoscopic transpapillary stenting of the main pancreatic duct during the endoscopic treatment of pancreatic fluid collections. *J Clin Med* 10(4): 761, doi: 10.3390/jcm10040761
44. Jagielski M., Smoczyński M., Adrych K. (2018) The role of endoscopic treatment of pancreatic duct disruption in patients with walled-off pancreatic necrosis. *Surg Endosc* 32(12): 4939–4952, doi: 10.1007/s00464-018-6255-4
45. Jagielski M., Smoczyński M., Jackowski M. (2023) Techniki endoskopowe w leczeniu powikłań miejscowych ostrego zapalenia trzustki. *Gastroenterol Prakt* 15: 19–40.
46. Kahaleh M., Shami V.M., Conaway M.R., Tokar J., Rockoff T., de La Rue S.A., de Lange E., Bassignani M., Gay S., Adams R.B., Yeaton P. (2006) Endoscopic ultrasound drainage of pancreatic pseudocyst: a prospective comparison with conventional endoscopic drainage. *Endoscopy* 38(4): 355–359, doi: 10.1055/s-2006-925249
47. Kandel P., Nassar A., Gomez V., Raimondo M., Woodward T.A., Crook J.E., Fares N.S., Wallace M.B. (2021) Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy versus fine-needle aspiration for genomic profiling and DNA yield in pancreatic cancer: a randomized crossover trial. *Endoscopy* 53(4): 376–382, doi: 10.1055/a-1223-2171
48. Khan M.A., Akbar A., Baron T.H., Khan S., Kocak M., Alastal Y., Hammad T., Lee W.M., Sofi A., Artifon E.L., Nawras A., Ismail M.K. (2016) Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 61(3): 684–703, doi: 10.1007/s10620-015-3933-0
49. Kim S.H., Shin E.J. (2021) Endoscopic ultrasound-guided fiducial placement for stereotactic body radiation therapy in pancreatic malignancy. *Clin Endosc* 54(3): 314–323, doi: 10.5946/ce.2021.102

50. Lakhtakia S. (2017) Therapy of pancreatic neuroendocrine tumors: fine needle intervention including ethanol and radiofrequency ablation. *Clin Endosc* 50(6): 546–551, doi: 10.5946/ce.2017.167
51. Lee J.C., Shin D.W., Park H., Kim J., Youn Y., Kim J.H., Kim J., Hwang J.H. (2020) Tolerability and safety of EUS-injected adenovirus-mediated double-suicide gene therapy with chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer: a phase 1 trial. *Gastrointest Endosc* 92(5): 1044–1052.e1, doi: 10.1016/j.gie.2020.02.012
52. Levy M.J., Alberts S.R., Bamlet W.R., Burch P.A., Farnell M.B., Gleeson F.C., Haddock M.G., Kendrick M.L., Oberg A.L., Petersen G.M., Takahashi N., Chari S.T. (2017) EUS-guided fine-needle injection of gemcitabine for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 86(1): 161–169, doi: 10.1016/j.gie.2016.11.014
53. Lim A.H.W., Zobel J., Bills M., Hsieh W., Crouch B., Joshi R., Thomson J.E., Neo E., Kuan L.L., Safaeian R., Tse E., Rayner C.K., Ruszkiewicz A., Singhal N., Bartholomeusz D., Nguyen N.Q. (2024) The impact of combined chemotherapy and intra-tumoural injection of phosphorus-32 microparticles on vascularity in locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancers (Basel)* 16(19): 3412, doi: 10.3390/cancers16193412
54. Lopes C.V., Pesenti C., Bories E., Caillol F., Giovannini M. (2007) Endoscopic-ultrasound-guided endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocysts and abscesses. *Scand J Gastroenterol* 42(4): 524–529, doi: 10.1080/00365520601065093
55. Moole H., Bechtold M.L., Forcione D., Puli S.R. (2017) A meta-analysis and systematic review: Success of endoscopic ultrasound guided biliary stenting in patients with inoperable malignant biliary strictures and a failed ERCP. *Medicine (Baltimore)* 96(3): 5154
56. Rösch T., Kapfer B., Will U., Baronius W., Strobel M., Lorenz R., Ulm K. (2002) New techniques accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scan J Gastroenterol* 37(7): 856–862, <https://doi.org/10.1080/gas.37.7.856.862>
57. Sadeghi A., Mohamadnejad M., Islami F., Keshtkar A., Biglari M., Malekzadeh R., Eloubeidi M.A. (2016) Diagnostic yield of EUS-guided FNA for malignant biliary stricture: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 83(2): 290–298, doi: 10.1016/j.gie.2015.09.024
58. Silviu U.B., Daniel P., Claudiu M., Săndulescu L., Simona F., Ștefan P., Valeriu Ș., Adrian S. (2015) Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of the pancreas: an experimental study with pathological correlation. *Endosc Ultrasound* 4(4): 330–335, doi: 10.4103/2303-9027.170426
59. Sugimoto M., Irie H., Takagi T., Suzuki R., Konno N., Asama H., Sato Y., Nakamura J., Takasumi M., Hashimoto M., Kato T., Kobashi R., Kobayashi Y., Hashimoto Y., Hikichi T., Ohira H. (2020) Efficacy of EUS-guided FNB using a Franseen needle for tissue acquisition and microsatellite instability evaluation in unresectable pancreatic lesions. *BMC Cancer* 20(1): 1094, doi: 10.1186/s12885-020-07588-5

60. Tabata S., Miyazato K., Hoshino K. *et al.* (2020) Diagnosis of Lemmel's syndrome by air insufflation during endoscopy. *Pol Arch Intern Med* 120: 66–67, doi:10.20452/pamw.1497796551
61. Tummala P., Munigala S., Eloubeidi M.A., Agarwal B. (2013) Patients with obstructive jaundice and biliary stricture ± mass lesion on imaging: prevalence of malignancy and potential role of EUS-FNA. *J Clin Gastroenterol* 47(6): 532–537, doi: 10.1097/MCG.0b013e3182745d9f
62. Varadarajulu S., Christein J.D., Tamhane A., Drelichman E.R., Wilcox C.M. (2008) Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest Endosc* 68(6): 1102–1111, doi: 10.1016/j.gie.2008.04.028

Endoscopic Ultrasound (EUS) – diagnostic and therapeutic applications

Streszczenie. EUS (endosonografia) to metoda diagnostyczno-terapeutyczna stosowana przede wszystkim w chorobach pola trzustkowo-żółciowego, zmianach śródściennych oraz zmianach przylegających do ściany przewodu pokarmowego. Badanie to stanowi uzupełnienie lub alternatywę dla innych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Przewaga diagnostyczna EUS polega na możliwości pobrania materiału do badań cytologicznych i histopatologicznych. Dzięki EUS pacjenci mogą zostać zakwalifikowani do innych metod leczenia, takich jak: dyssekcja podśluzówkowa guzków śródściennych, skleroterapia i embolizacja żyłaków żołądka za pomocą spiral oraz wiele innych. Technika ta umożliwiła ponadto wykonanie szeregu przezściennych zabiegów terapeutycznych, które mogą zastąpić tradycyjne metody chirurgiczne. Należą do nich: przezścienny drenaż torbieli trzustki o charakterze zapalnym, jatrogennym lub pourazowym, drenaż ograniczonej martwicy trzustki (WOPN), drenaż dróg żółciowych, a także neuroliza i blokada spłotu trzewnego. W ostatnich latach obserwuje się postęp w terapeutycznym zastosowaniu endosonografii w leczeniu zmian nowotworowych, w tym ablację falami radiowymi (RFA) i terapię fotodynamiczną (PDT). Istnieją również doniesienia o możliwości podawania leków chemioterapeutycznych bezpośrednio do guza pod kontrolą EUS lub podawania substancji zwiększających skuteczność standardowej chemioterapii. Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem wirusów onkolitycznych w leczeniu nowotworów. Bezpośrednie podanie wirusów onkolitycznych do guza omija układ odpornościowy pacjenta, zwiększając ich skuteczność. Donosi się także o terapiach łączonych, wykorzystujących wirusy onkolityczne wraz z chemioterapią i terapią genową. Za pomocą EUS możliwe jest również umieszczanie w guzach znaczników (*fiducial markers*) widocznych podczas radioterapii, np. stereotaktycznej radioterapii (SBRT). Dzięki EUS i zabiegom wykonywanym pod jej kontrolą pojawiły się nowe metody diagnostyczne i terapeutyczne – niektóre nadal w fazie badań klinicznych – które dają nadzieję na innowacyjne możliwości leczenia pacjentów.

Słowa kluczowe: endosonografia, diagnostyka, drenaż przezścienny, terapia fotodynamiczna (PDT), ablacja falami radiowymi (RFA), stereotaktyczna radioterapia (SBRT), wirusy onkolityczne

Abstract. EUS (Endoscopic Ultrasound) is a diagnostic and therapeutic procedure primarily used in diseases of the pancreatobiliary region, intramural lesions, and lesions adjacent to the gastrointestinal wall. This examination serves as a complement or alternative to other diagnostic and therapeutic methods. The diagnostic advantage of EUS lies in its ability to obtain samples for cytological and histopathological analysis. With EUS, patients can be qualified for other therapeutic approaches, such as: submucosal dissection of intramural nodules, and sclerotherapy and coil embolization of gastric varices and many others. Additionally, this technique allows for a range of transluminal therapeutic interventions that can replace traditional surgical methods. These procedures include: transluminal drainage of inflammatory, iatrogenic, or post-traumatic pancreatic cysts, drainage of walled-off pancreatic necrosis (WOPN), biliary drainage, as well as celiac plexus neurolysis and block. In recent years, there has been progress in therapeutic applications of endosonography for treating neoplastic lesions, including: radiofrequency ablation (RFA) and photodynamic therapy (PDT). There are also reports on the possibility of delivering chemotherapy drugs directly into tumors under EUS guidance or administering agents that enhance the effectiveness of standard chemotherapy. High hopes are associated with oncolytic viruses in cancer treatment. Direct intratumoral injection of oncolytic viruses bypasses the patient's immune system, increasing their efficacy. Additionally, there are reports of combined therapies using oncolytic viruses alongside chemotherapy and gene therapy. With EUS, fiducial markers can also be placed into tumors for visibility during radiotherapy, such as stereotactic body radiation therapy (SBRT). Due to EUS and the procedures performed under its guidance, new diagnostic and therapeutic methods have emerged – some still in clinical trials – offering hope for innovative treatment options for patients.

Key words: endosonography, diagnostics, transluminal drainage, PDT, RFA, SBRT, oncolytic viruses

Rehabilitacja po operacjach odcinka lędźwiowego kręgosłupa

Stanisław Krajewski

Wstęp

Choroby kręgosłupa to obecnie poważny problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny [21]. W związku z dynamicznym rozwojem technologii i jej szerokim wykorzystywaniem w medycynie, w leczeniu chirurgicznym znajduje zastosowanie coraz więcej rodzajów systemów stabilizujących. Wprowadzane są nowe techniki i dostępy operacyjne. Wszystko to sprawia, że operacji wykonuje się coraz więcej. Niektóre analizy wskazują, że w ciągu 15 lat liczba operacji kręgosłupa wzrosła 2,4-krotnie [23]. Musi za tym podążać postęp rehabilitacji pooperacyjnej. Prowadzone w ostatnich latach badania potwierdzają skuteczność wcześniej podjętego postępowania usprawniającego w redukowaniu bólu pooperacyjnego i związanego z nim lęku, w poprawie siły mięśni stabilizujących kręgosłup, a także ogólnej sprawności [2, 7, 12, 19]. W odpowiednim momencie wprowadzone ćwiczenia i edukacja pacjenta pozwalają na wczesny powrót do aktywności zawodowej, społecznej czy też sportowej [12, 13, 15, 17, 19]. Istotne jest bezpieczeństwo ćwiczeń. Pooperacyjna fizjoterapia po operacjach dyskopatii nie zwiększa ryzyka rewypukliny. Zwraca się natomiast uwagę na zmniejszenie ryzyka nawrotu dolegliwości, a nawet na fakt, że odpowiednio prowadzone ćwiczenia mogą być alternatywą dla wtórnych stabilizacji kręgosłupa w przypadku pogorszenia stabilności operowanych segmentów kręgosłupa [5, 11, 19, 22]. Większość autorów zwraca uwagę na statystycznie istotne różnice w badanych parametrach (siła mięśni, sprawność wg kwestionariusza Oswestry (ODI), ból) we wczesnym okresie po operacji, ale są też badania wskazujące na możliwość uzyskiwania długotrwałych efektów [9, 25].

W odniesieniu do fizjoterapii znaczenie ma rodzaj wykonanej operacji – czy zastosowano implanty, czy nie było takiej konieczności. Jeśli zastosowano stabilizację, to w jakiej lokalizacji – międzykolczystą, międzytrzonową, czy przemiesadową. Każdy z tych zabiegów skutkuje z jednej strony różnego rodzaju ograniczeniami biomechanicznymi, a z drugiej powoduje uszkodzenie innych struktur kręgosłupa czy też przykręgosłupowych. Wszystkie te elementy muszą być brane pod uwagę przy świadomym planowaniu procesu rehabilitacji [1, 3, 4, 6, 10, 16, 20].

Jedną z głównych zasad ustanowionych przez twórcę Polskiej Szkoły Rehabilitacji – profesora Wiktora Degę – jest zasada indywidualizacji. I nie ma wątpliwości, że takie podejście zapewnia największe bezpieczeństwo, a zarazem najwyższą skuteczność postępowania fizjoterapeutycznego. Jednak zapewnienie

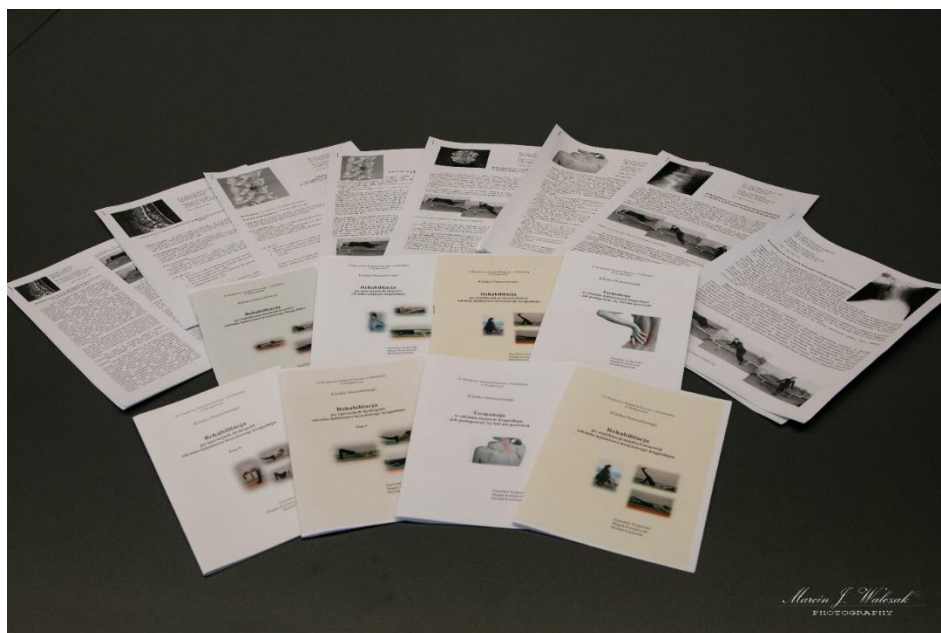
wszystkim pacjentom po operacjach kręgosłupa rehabilitacji pod nadzorem wykwalifikowanego terapeuty jest niemożliwe nawet w najbogatszych państwach. Z drugiej jednak strony badania wskazują, że ćwiczenia wykonywane przez pacjenta we własnym zakresie również przynoszą korzyści [19]. Ważniejsze od indywidualnie prowadzonych ćwiczeń jest – jak się okazuje – „wzmocnienie” ich edukacją [2]. Dlatego dla potrzeb pacjentów operowanych w Klinice Neurochirurgii 10. Wojskowego Szpitala Wojskowego z Polikliniką (10 WSKzP) w Bydgoszczy stworzono szereg programów usprawniania pooperacyjnego. Celem pracy jest zaprezentowanie tych programów oraz zasad i podstaw teoretycznych, na których oparto się przy ich tworzeniu.

Programy rehabilitacyjne

Aby uświadomić skalę problemu, należy przedstawić podstawowe dane statystyczne. W okresie od września 2018 roku do czerwca 2019 w Klinice Neurochirurgii 10 WSKzP w Bydgoszczy wykonano 577 operacji kręgosłupa (odcinki: szyjny (C) – 169 (29,3%), piersiowy (Th) – 14 (2,4%) i lędźwiowo-krzyżowy (LS) – 394 (68,3%)), 376 zabiegów termoablacji (odcinki: C – 53 (14,1%), Th – 5 (1,3%) i LS – 318 (84,6%)) oraz 52 zabiegi wertebroplastyki, czyli razem 1005 zabiegów. Liczby te nie uwzględniają pacjentów operowanych z powodu urazów kręgosłupa i chorób nowotworowych. Odcinek LS najczęściej operowany był z powodu przepukliny jądra miazdżystego (p.j.m.) – 208 zabiegów (52,8%) i stenozy – 142 (36,0%). Ponad 80% operacji odcinka LS dotyczyło dwóch najniższych segmentów. Spośród metod operacyjnych najczęściej wykonywano mikrochirurgiczną resekcję p.j.m. – 200 (50,8%) oraz stabilizację międzykolczystą – 167 (42,4%), rzadziej stabilizację przemasadową i międzytrzonową. Wszyscy pacjenci oprócz tych, u których wykonano zabieg wertebroplastyki, otrzymali zalecenia dotyczące postępowania pooperacyjnego. Zalecenia te były opracowane w postaci 10 broszur. Trzy z nich dotyczyły rehabilitacji po mikrodiscektomiach LS (etapy: I, II i III – IV), dwie postępowania po stabilizacjach międzykolczystych LS (etap wczesny; etap późny), dwie były przeznaczone dla pacjentów po termolezjach LS i C, a kolejne – po stabilizacjach międzytrzonowych, przemasadowych i po operacjach odcinka C kręgosłupa (rys. 1).

Podstawowymi założeniami programów były:

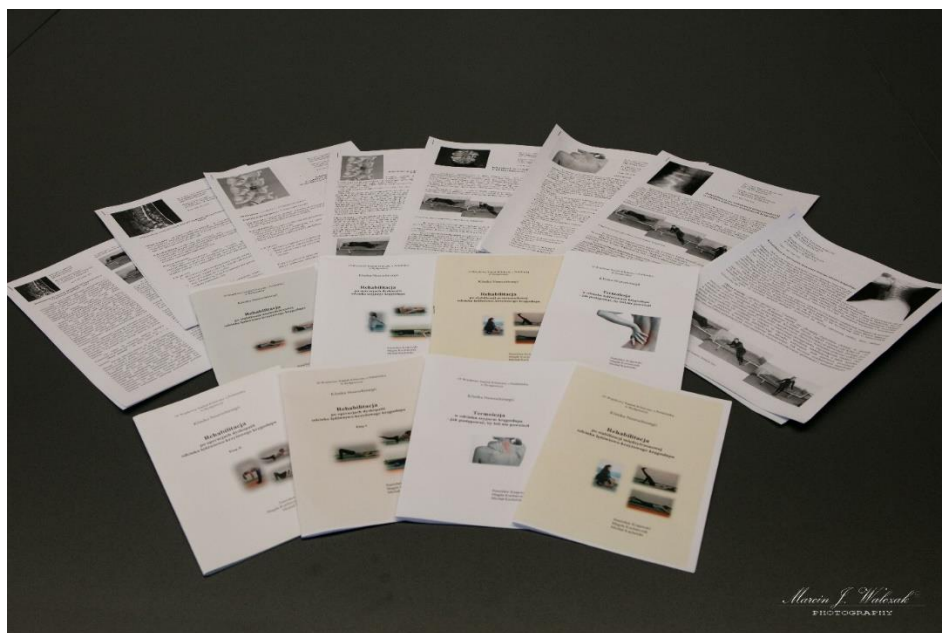
- bezpieczeństwo – priorytetem pierwszych tygodni po operacji jest prawidłowe gojenie się rany pooperacyjnej czy też „wgojenie się” implantów. Należy zaznaczyć, że proponowany w prezentowanych poniżej programach czas po operacji do wdrażania kolejnych form aktywności czy też rodzajów ćwiczeń jest dobierany z uwzględnieniem „marginesu bezpieczeństwa” z uwagi na brak kontaktu z pacjentem. Gdy pracuje się bezpośrednio z pacjentem czas ten na pewno może być krótszy;



Rys. 1. Programy rehabilitacyjne dla pacjentów po operacjach kręgosłupa w Klinice Neurochirurgii 10 WSKzP (materiały własne)

- dostosowanie do etapu rekonwalescencji – wprowadzone ograniczenia funkcjonalne oraz proponowane zestawy ćwiczeń muszą być odpowiednie do aktualnego etapu gojenia się rany pooperacyjnej i kręgosłupa;
- edukacja – każdy operowany pacjent powinien znać zasady postępowania od pierwszych godzin po zabiegu do czasu odzyskania pełnej lub możliwej do uzyskania sprawności. To element niezbędny dla optymalnego powrotu do aktywności [7, 22];
- prosty przekaz – ćwiczenia i wszelkie zalecenia muszą być proste i zaprezentowane w sposób zrozumiały dla każdego pacjenta;
- brak ograniczeń organizacyjnych i finansowych – ćwiczenia powinny być tak dobrane, aby ich realizacja mogła być spełniona w warunkach domowych bez stosowania dodatkowych przyrządów rehabilitacyjnych (dostępność dla wszystkich chorych, brak dodatkowych kosztów);
- profilaktyka – ważnym celem prowadzonej rehabilitacji i edukacji to profilaktyka nawrotu choroby oraz ograniczanie ryzyka zmian w sąsiednich segmentach ruchowych (w tej grupie chorych ryzyko to znacznie wzrasta) bądź profilaktyka uszkodzenia kompleksu implant – kręgosłup [22] (rys. 2).

Opisywane programy powstawały jako wynik uzgodnień autora – fizjoterapeuty z lekarzami neurochirurgami. Założenia teoretyczne są zgodne z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [24], ale też opierają się na podstawach teoretycznych metody McKenzie, która jest jedną z rekomendowanych przez WHO metod terapii w zespołach bólowych kręgosłupa [8, 18].



Rys. 2. Profilaktyka i edukacja po operacjach kręgosłupa – prosty, ilustrowany przekaz (materiały własne)

Pacjent broszurę otrzymuje przed operacją wraz ze słownym instruktażem udzielanym przez fizjoterapeutę. Ma to dla pacjenta istotne znaczenie psychologiczne i łagodzi stres przedoperacyjny. Informacje, że będzie można wstawać kilka godzin po zabiegu, że w pierwszej dobie po operacji należy wracać do umiarkowanej aktywności – spacerować, spożywać posiłki, a przede wszystkim samodzielnie korzystać z toalety – takie informacje są odbierane bardzo pozytywnie.

Podstawy programu rehabilitacji po operacji usunięcia przepukliny jądra miazdżystego w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa

Po operacjach usunięcia przepukliny jądra miazdżystego (p.j.m.) pacjent zwykle wstaje kilka godzin po zabiegu, gdy pozwala na to jego ogólne samopoczucie. Warunek pierwszej pionizacji to obecność kogoś z wykwalifikowanego personelu oddziału. Z techniką wstawania jest pacjent zaznajomiony już przed operacją. Po upewnieniu się, że nie występują problemy ortostatyczne czy też z samodzielnym poruszaniem się, pacjent może wstawać samodzielnie. Od pierwszej doby po zabiegu zaleca się spacerować po oddziale. Pokonywany dystans i czas chodzenia zależą od indywidualnych możliwości w myśl zasady, że chodzenie nie może nasilać bólu w operowanym odcinku ani wywoływać objawów korzeniowych. W czynnościach samoobsługi obowiązuje zakaz schylania się i dźwigania. Ograniczać należy pozycję siedzącą. Im niższy operowany segment

kręgosłupa, tym do tej zasady należy podchodzić bardziej restrykcyjnie. Należy zwrócić uwagę na utrzymywanie lordozy lędźwiowej w pozycji siedzącej. Wypis ze szpitala zwykle następuje w drugiej dobie po operacji.

Ćwiczenia, które podzielone są na cztery etapy, należy rozpocząć kilka dni po operacji. Tak wczesne zapoczątkowanie usprawniania pozwala na szybszy powrót do pełnej aktywności [9]. Etap I cechuje się niską intensywnością, schematem wyprostnym (z utrzymywaniem lordozy lędźwiowej) i niewielkim zakresem ruchów. Część z nich ma charakter zbliżony do ćwiczeń izometrycznych (rys. 3).



Rys. 3. Przykład ćwiczenia w „schemacie wyprostnym” – I faza rehabilitacji po resekcji p.j.m. (materiały własne)

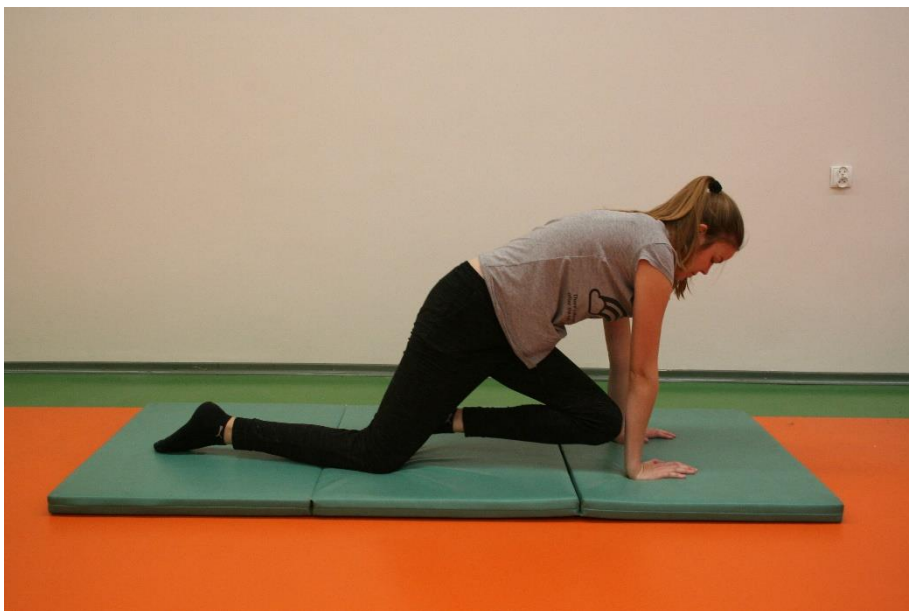
Wykonywane są w pozycji leżącej przodem i tyłem. Celem rehabilitacji w tym okresie jest wzmacnianie mięśni grzbietu oraz mięśni stabilizujących miednicę. Rozpoczyna się rozciąganie mięśni kulszowo-goleniowych, które często ulegają przykurczom, zwłaszcza jeśli choroba przebiegała z rwą kulszową. Mięśnie te warunkują prawidłowe ustawienie miednicy w płaszczyźnie strzałkowej. Kolejnym ważnym celem jest neuromobilizacja nerwu kulszowego (rys. 4).

Do drugiego etapu przystępuje się miesiąc po operacji – po konsultacji fizjoterapeutycznej. Warunkiem jest brak problemów podczas wykonywania ćwiczeń etapu I i brak lub ustępowanie objawów sprzed operacji. Ćwiczenia nadal charakteryzuje schemat wyprostny, ale są one zdecydowanie intensywniejsze. Dodatkowo wprowadza się ćwiczenia delikatnie rozciągające kręgosłup wzdłuż jego osi. Dochodzą ćwiczenia koordynacyjne w klęku podpartym. Do tego czasu blizna uzyskała odporność bakteriologiczną, zaleca się więc rozpoczęcie pływania na basenie.



Rys. 4. Przykład ćwiczenia – neuromobilizacja nerwu kulszowego – II etap rehabilitacji po resekcji p.j.m. (materiały własne)

Sześć do ośmiu tygodni po operacji to czas, jaki uznaje się za zakończenie gojenia pierścienia włóknistego [14, 18, 22, 25]. Jest to też czas wprowadzenia III etapu, w którym do poprzednich ćwiczeń dodaje się schemat zgięciowy, tzn. ćwiczenia delikatnie kifotyzujące kręgosłup LS oraz ćwiczenia wzmacniające mięśnie brzucha. Wzrost ciśnienia wewnątrz jamy brzusznej, jak również ciśnienia wewnątrzdyskowego nie stanowi już zagrożenia rewypukliny. Po kolejnych czterech tygodniach wprowadza się intensywne ćwiczenia mięśni brzucha oraz stopniowo coraz głębszą kifotyzację odcinka LS kręgosłupa w pozycji siedzącej, a następnie stojącej (procedury zgięciowe wg McKenziego [18]) (rys. 5, 6). Rozpoczyna się także ćwiczenia w innych płaszczyznach (tabela 1).



Rys. 5. Przykład ćwiczenia w „schemacie zgięciowym” – III etap rehabilitacji po resekcji p.j.m. (materiały własne)



Rys. 6. Przykład ćwiczenia – intensywne wzmacnianie mięśni brzucha – IV etap rehabilitacji po resekcji p.j.m. (materiały własne)

Tabela 1. Terminy wprowadzania poszczególnych rodzajów ćwiczeń/aktywności ruchowych po operacji usunięcia przepukliny jądra miazdżystego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (opracowanie własne)

Microdiscektomia	
Czas po operacji	Rodzaj aktywności/ćwiczeń
4–5 godzin	pierwsza pionizacja
1 doba	umiarkowana aktywność, bez dźwigania, schylania się, ograniczone siedzenie
Kilka dni po operacji	delikatne ćwiczenia w wyproście
1 miesiąc	intensywne ćwiczenia w wyproście
	delikatne ćwiczenia uruchamiające kręgosłup do zgięcia bocznego i rotacji
	basen
2 miesiące	delikatne ćwiczenia wzmacniające mięśnie brzucha i uruchamiające kręgosłup do zgięcia
3 miesiące	intensywne ćwiczenia wzmacniające mięśnie brzucha
	intensywne ćwiczenia uruchamiające kręgosłup do zgięcia
3,5–4 miesiące	pełny skłon do przodu
Trwałe ograniczenia	ekstremalne obciążenia i zakresy ruchów

Podstawy programu rehabilitacji po stabilizacji międzywyrastkowej w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa

Stabilizacja międzywyrastkowa jest często stosowanym sposobem leczenia stenozy w odcinku lędźwiowym kręgosłupa [3, 6, 10]. Postępowanie w pierwszych godzinach po implantacji stabilizatora międzykolczystego nie różni się zasadniczo od tego, które dotyczy pacjentów po operacjach p.j.m.: pierwsza pionizacja w obecności pielęgniarki lub fizjoterapeuty odbywa się kilka godzin po zabiegu, samodzielne spacerowanie po oddziale i umiarkowana aktywność od pierwszej doby. Nie jest jednak konieczne tak restrykcyjne ograniczanie zginania kręgosłupa do przodu (schylania się) i takie ograniczanie pozycji siedzącej jak po operacjach p.j.m. Ważne jest jednak, aby pacjent uzyskał informację dotyczącą zakazu głębokich skłonów i przeprostów kręgosłupa, które mogą grozić przemieszczeniem implantu lub złamaniem wyrostka kolczystego. Uwaga ta często jest uwagą „na wszelki wypadek”, gdyż pacjentów ze stenozą zwykle cechują zmiany zwyrodnieniowe stawów kręgosłupa, które skutecznie zmniejszają ruchomość, a poza tym są to osoby starsze niż chorzy z p.j.m., co sprawia, że są mniej skłonne do intensywnej aktywności.

Ze względu na obecność implantu ćwiczenia wprowadza się dopiero miesiąc po operacji. Ćwiczenia zarówno w tym okresie, jak i proponowane w okresie późniejszym (II etap – 2 miesiące po operacji) charakteryzować się będą ograniczonymi zakresami ruchów, natomiast od początku można stosować ćwiczenia zarówno w schemacie wyprostnym, jak i zgięciowym.

Pacjenci muszą mieć świadomość, że ze względu na obecność implantu nie mogą korzystać z mechanicznych urządzeń masujących, takich jak fotele masujące lub łożka wodne. Opisywane są przypadki przemieszczenia implantu podczas takiego zabiegu. Po zakończeniu gojenia możliwe będzie stosowanie delikatnego masażu okolicy operowanej, a nawet elementów terapii manualnej sąsiednich segmentów ruchowych, co wymaga jednak dużego doświadczenia terapeuty.

Wypis do domu następuje zwykle w drugiej, trzeciej dobie po zabiegu, ale część pacjentów pozostaje na oddziale kilka dni dłużej ze względu na zaburzenia neurologiczne jeszcze z okresu przedoperacyjnego. Mogą oni potrzebować więcej czasu na powrót do sprawności, a przeżyta operacja stwarza nowe możliwości w zakresie rehabilitacji (tabela 2).

Tabela 2. Terminy wprowadzania poszczególnych rodzajów ćwiczeń/aktywności ruchowych po operacji stabilizacji międzykolumnowej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (opracowanie własne)

Stabilizacja międzykolumnowa	
Czas po operacji	Rodzaj aktywności/ćwiczeń
4–5 godzin	pierwsza pionizacja
1 doba	umiarkowana aktywność, bez dźwigania, schylania się, ograniczone siedzenie
1 miesiąc	delikatne ćwiczenia w wyproście
	delikatne ćwiczenia wzmacniające mięśnie brzucha i uruchamiające kręgosłup do zgięcia
2 miesiące	intensywne ćwiczenia w wyproście, ale niewielki zakres ruchu wyprostu
	delikatne ćwiczenia uruchamiające kręgosłup do zgięcia boczego i rotacji
	basen
3 miesiące	intensywne ćwiczenia wzmacniające mięśnie brzucha, ale niewielki zakres ruchu zgięcia kręgosłupa
Trwałe ograniczenia	głębokie skłony w przód i do tyłu (wytworzyć kompensacje), duże obciążenia osiowe

Podstawy programu rehabilitacji po stabilizacji międzyprzonowej i przenasadowej w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa

Stabilizację międzyprzonową lub przenasadową stosuje się u pacjentów ze znacznym stopniem niestabilności. Implanty międzyprzonowe mogą być wprowadzane z wykorzystaniem różnego dostępu, co może skutkować zróżnicowanymi zaburzeniami funkcji. Pacjenci po tego rodzaju zabiegach są pionizowani w pierwszej dobie po zabiegu, a warunkiem uruchamiania jest wykonanie pooperacyjnego badania kontrolnego tomografii komputerowej. Większość pacjentów nie ma problemów z chodzeniem już od pierwszej doby, ale u części

z nich może występować problem bólu pooperacyjnego, który wymaga farmakoterapii i pozostawania w łóżku przez kilka dni. Po tego rodzaju zabiegach edukacja dotyczy tych samych problemów jak w poprzednio omawianych programach, jednak należy podkreślać potrzebę większej ostrożności. Ćwiczenia według otrzymanego instruktażu rozpoczyna się miesiąc – 1,5 miesiąca po operacji, jednak jeśli pacjent ma być dobrze przygotowany do większej aktywności, powinien zostać poddany indywidualnej ocenie funkcjonalnej i otrzymać odpowiednie dalsze zalecenia rehabilitacyjne. Dotyczy to zwłaszcza osób, które zamierzają wrócić do uprawiania sportu (tabela 3).

Tabela 3. Terminy wprowadzania poszczególnych rodzajów ćwiczeń/aktywności ruchowych po operacji stabilizacji przemasadowej/międzyztrzonowej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (opracowanie własne)

Stabilizacja międzyztrzonowa/przenasadowa	
Czas po operacji	Rodzaj aktywności/ćwiczeń
1 doba	pierwsza pionizacja (po badaniu kontrolnym ct)
	umiarkowana aktywność, bez dźwigania, schylania się, ograniczone siedzenie
1 miesiąc	delikatne ćwiczenia w wyproście
	delikatne ćwiczenia wzmacniające mięśnie brzucha i uruchamiające kręgosłup do zgięcia
2–3 miesiące	intensywne ćwiczenia w wyproście – pod kontrolą fizjoterapeuty
	delikatne ćwiczenia uruchamiające kręgosłup do zgięcia boczego i rotacji
	basen
3 miesiące	intensywne ćwiczenia wzmacniające mięśnie brzucha – pod kontrolą fizjoterapeuty
Trwałe ograniczenia	??? bardzo indywidualnie. Wskazana ocena fizjoterapeuty

Podstawy programu rehabilitacji po operacjach dyskpatii w odcinku szyjnym kręgosłupa

Około jedna trzecia dyskpatii zlokalizowana jest w odcinku szyjnym kręgosłupa. Od lat 50. XX wieku w Stanach Zjednoczonych, a od lat 70. w Polsce operacje dyskpatii szyjnej odbywają się z dostępu przedniego. Polegają najczęściej na usunięciu uszkodzonego krążka międzykręgowego i wprowadzeniu w to miejsce implantu. Są to zabiegi bezpieczne i pacjenci mogą być pionizowani po kilku godzinach od ich przeprowadzenia. Ze wskazówek, jakie muszą otrzymać, najważniejsze to zakaz dźwigania, ograniczanie ruchów głową we wszystkich kierunkach i płaszczyznach oraz stosowanie odpowiedniej poduszki do spania – takiej, która zabezpieczy przed ułożeniem kręgosłupa szyjnego w kifozie. Ograniczeń tych należy szczególnie przestrzegać w pierwszym miesiącu po operacji, ale na zupełnie swobodne poruszanie głową jest zgoda dopiero po trzech miesiącach. Pacjenci dostają zestaw ćwiczeń, które powinni rozpocząć miesiąc – 1,5

miesiąca po operacji, chyba że zastosowana jest płyta przednia zmniejszająca ryzyko pooperacyjnej niestabilności – wówczas wcześniej. Natomiast w sytuacji, gdy operowanych jest kilka poziomów, czas ten ulega wydłużeniu.

Celem ćwiczeń jest wzmocnienie mięśni karku i obręczy barkowej, poprawa ruchomości barków i sprawności kończyn górnych. Dla szyi są to ćwiczenia izometryczne. Zwykle nie ma konieczności wprowadzania ćwiczeń zwiększających ruchomość kręgosłupa. Proces ten odbywa się spontanicznie podczas codziennej aktywności. Jeśli jednak pacjent ma ograniczenia wpływające w sposób odczuwalny na możliwości jego funkcjonowania, może być konieczna współpraca z fizjoterapeutą. Powinna mieć ona charakter indywidualny i bezpośredni. Rozpocząć się może po całkowitym zakończeniu procesu gojenia. Sytuacje takie są jednak bardzo rzadkie (tabela 4).

Tabela 4. Terminy wprowadzania poszczególnych rodzajów ćwiczeń /aktywności ruchowych po operacyjnym leczeniu dyskopatii w odcinku szyjnym kręgosłupa (opracowanie własne)

Dyskopatia – odcinek szyjny	
Czas od operacji	Rodzaj aktywności/ćwiczeń
4–5 godzin	pierwsza pionizacja
1 doba	umiarkowana aktywność, bez dźwigania, ograniczone ruchy głową (szyją)
1 miesiąc	ćwiczenia wzmacniające mięśnie karku (izometryczne) i obręczy barkowej – jeśli zastosowana płyta przednia, to wcześniej – jeśli operowane 2 lub 3 poziomy, to po 2–3 miesiącach
3 miesiące	stopniowe przywracanie ruchomości – zwykle nie ma konieczności stosowania specjalnych ćwiczeń
Trwałe ograniczenia	ekstremalne obciążenia i zakresy ruchów

Dyskusja

Wprawdzie nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność proponowanych programów rehabilitacyjnych czy to w zmniejszeniu odczuwania bólu, czy w poprawie aktywności w codziennym życiu, powrocie do pracy czy innych aspektach zdrowotnych i funkcjonalnych. Badanie takie nie wniosłoby niczego nowego, gdyż z jednej strony przekazywane pacjentom zalecenia rehabilitacyjne nie są same w sobie żadnym *novum*, z drugiej strony jest wiele badań potwierdzających taką skuteczność [2, 7, 11, 12, 19, 21, 25]. Pośrednim dowodem na korzystny wpływ całości postępowania pooperacyjnego, ale też bezpieczeństwo samej operacji mikrodiscektomii może być fakt, że rewypukliny na operowanym poziomie odnotowano u mniej niż 1% pacjentów kliniki. Ciekawszym i ważniejszym zagadnieniem jest niewielkie zainteresowanie pacjentów możliwością kontynuacji rehabilitacji we własnym zakresie. Pacjent ma możliwość otrzymania

dalszych zaleceń nieodpłatnie, może mieć nieodpłatną konsultację fizjoterapeutyczną, bez konieczności rejestrowania się i czekania w kolejce. Mimo to po kolejne etapy ćwiczeń zwróciło się jedynie 12% pacjentów po mikrodyscektomiach. Wśród nich przeważały dwie grupy chorych: osoby, które miały bardzo dotkliwe dolegliwości bólowe przed operacją oraz sportowcy (niekoniecznie profesjonalni), którym zależało na jak najszybszym powrocie do swoich pasji.

Jednakże wyniki większości publikowanych badań, które przywołano w pracy, wskazują na fakt, iż wykonywane we wczesnym okresie po operacji ćwiczenia mają wpływ głównie na możliwości funkcjonalne w okresie pierwszych miesięcy po zabiegu. Umożliwiają szybszy powrót do pełnej aktywności, szybsze ustępowanie bólu i siły mięśni posturalnych. W okresie roku po operacji, sposób podejścia do wczesnej rekonwalescencji nie ma statystycznie istotnego znaczenia. Autor publikacji podkreśla wartość jakiegokolwiek, ale systematycznej aktywności ruchowej dla długotrwałych korzyści zdrowotnych [9] oraz znaczenie edukacji pooperacyjnej [2, 22].

Z perspektywy polskiej praktyki w zakresie rehabilitacji w chorobach kręgosłupa warto zwrócić uwagę na jeszcze jeden aspekt. W żadnej pozycji piśmiennictwa użytego w tej pracy nie pojawia się temat fizykoterapii, zwanej też medycyną fizykalną. Obecnie już nikt nawet nie analizuje skuteczności elektro-, lasero-, magneto- czy hydroterapii w leczeniu zespołów bólowych kręgosłupa. W Polsce tego typu zabiegi są wciąż stosowane ze zbyt dużymi oczekiwaniami zarówno ze strony wielu lekarzy, jak i pacjentów. W programach edukacyjno-rehabilitacyjnych czas, w jakim można zacząć stosować fizykoterapię, określa się na 3 miesiące po operacji. Z wcześniejszych doświadczeń i obserwacji autora wynika, że dodatkowe bodźcowanie rany pooperacyjnej we wczesnym okresie gojenia nie jest korzystne, a jest przyczyną szeregu problemów. Po pierwsze – istnieje zagrożenie zainfekowania rany. Drugim czynnikiem jest ryzyko związane z dojazdami do placówki rehabilitacyjnej: warunki pogodowe, transport różnego rodzaju środkami komunikacji, zmęczenie podczas dotarcia do przychodni i powrotu do domu. Jednak najistotniejsze wydaje się zagrożenie wytwarzania u pacjenta świadomości, że korzystając z tego rodzaju terapii, ma zapewnioną rehabilitację, podczas gdy zabiegi takie można traktować jedynie jako element wspomagający i uzupełniający.

Powyższe uwagi nie dotyczą pacjentów, u których w wyniku choroby lub też jako powikłanie pooperacyjne pojawiają się deficyty neurologiczne. W takiej sytuacji fizykoterapia jest nieodzownym elementem kompleksowej rehabilitacji.

Podsumowując, warto się zastanowić, co stanowi o wartości programów rehabilitacyjnych opracowanych w Klinice Neurochirurgii 10 WSKzP. Na pierwszym miejscu należy wymienić powszechność: wszyscy operowani pacjenci otrzymują niezbędne informacje dotyczące możliwości funkcjonowania, potencjalnych zagrożeń dla gojącego się kręgosłupa oraz zaleceń rehabilitacyjnych po operacji. Pacjenci mają kontakt z fizjoterapeutą podczas pobytu w szpitalu, ale również zdalnie – po wyjściu do domu. Prosty przekaz i prezentacja ćwiczeń i omawianych problemów na licznych zdjęciach sprawiają, że informacja jest przyswajalna i przydatna dla każdego pacjenta. Takie podejście do rehabilitacji pooperacyjnej jest w Polsce rzadkością i zapewne jest to model warty rozpowszechniania.

Piśmiennictwo

1. Ammerman J., Watters W.C., Inzana J.A., Carragee G., Groff M.W. (2019) Closing the treatment gap for lumbar disc herniation patients with large annular defects: a systematic review of techniques and outcomes in this high-risk population. *Cureus* 7; 11(5): 4613.
2. Bogaert L., Thys T., Depreitere B., Dankaerts W., Amerijckx C., van Wambeke P., Jacobs K., Boonen H., Brumagne S., Moke L., Schelfaut S., Spriet A., Peers K., Swinnen T.W., Janssens L. (2022) Rehabilitation to improve outcomes of lumbar fusion surgery: a systematic review with meta-analysis. *Eur Spine J* 31(6): 1525–1545.
3. Cairns K., Deer T., Sayed D., van Noort K., Liang K. (2019) Cost-effectiveness and safety of interspinous process decompression (Superion). *Pain Med.* 1; 20 (Suppl 2): 2–8.
4. Canbulat N., Oktenoglu T., Ataker Y., Sasani M., Ercelen O., Cerezci O., Suzer T., Ozer AF. (2017) Rehabilitation protocol for patients with lumbar degenerative disc disease treated with posterior transpedicular dynamic stabilization. *Turk Neurosurg* 27(3): 426–435.
5. Cerezci O., Başak A.T. (2023) Importance of physiotherapy after lumbar microdiscectomy. *Turk Neurosurg* 33(1): 150–155.
6. Cho S.M., Kim S.H., Ha S.K., Kim S.D., Lim D.J., Cha J., Kim B.J. (2020) Paraspinal muscle changes after single-level posterior lumbar fusion: volumetric analyses and literature review. *BMC Musculoskelet Disord* 5; 21(1): 73.
7. Dolan P., Greenfield K., Nelson R.J., Nelson I.W. (2000) Can exercise therapy improve the outcome of microdiscectomy? *Spine (Phila Pa 1976)* 15; 25(12): 1523–1532.
8. Donelson R. (2008) Is your client's back pain "rapidly reversible"? Improving low back care at its foundation. *Prof Case Manag* 13(2): 87–96.
9. Ebenbichler G.R., Inschlag S., Pflüger V., Stemberger R., Wiesinger G., Novak K., Christoph K., Resch K.L. (2015) Twelve-year follow-up of a randomized controlled trial of comprehensive physiotherapy following disc herniation operation. *Clin Rehabil* 29(6): 548–560.
10. Gala R.J., Russo G.S., Whang P.G. (2017) Interspinous implants to treat spinal stenosis. *Curr Rev Musculoskelet Med* 10(2): 182–188.
11. Greenwood J., McGregor A., Jones F., Mullane J., Hurley M. (2016) Rehabilitation following lumbar fusion surgery: a systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 41(1): 28–36.
12. Hebert J.J., Fritz J.M., Thackeray A., Koppenhaver S.L., Teyhen D. (2015) Early multimodal rehabilitation following lumbar disc surgery: a randomised clinical trial comparing the effects of two exercise programmes on clinical outcome and lumbar multifidus muscle function. *Br J Sports Med* 49(2): 100–106.
13. Kernc D., Strojnik V., Vengust R. (2018) Early initiation of a strength training based rehabilitation after lumbar spine fusion improves core muscle strength: a randomized controlled trial. *J Orthop Surg Res* 19; 13(1): 151.

14. Kienzler J.C., Klassen P.D., Miller L.E., Assaker R., Heidecke V., Fröhlich S., Thomé C. (2019) Annular closure RCT study group. Three-year results from a randomized trial of lumbar discectomy with annulus fibrosus occlusion in patients at high risk for reherniation. *Acta Neurochir (Wien)* 161(7): 1389–1396.
15. Kobayashi K., Sato K., Kato F., Kanemura T., Yoshihara H., Sakai Y., Shinjo R., Ohara T., Yagi H., Matsubara Y. et al. (2022) Trends in the numbers of spine surgeries and spine surgeons over the past 15 years. *Nagoya J Med Sci* 84: 155–162.
16. Lin G.X., Ma Y.M., Xiao Y.C., Xiang D., Luo J.X., Zhang G.W., Ji Z.S., Lin H.S. (2021) The effect of posterior lumbar dynamic fixation and intervertebral fusion on paraspinal muscles. *BMC Musculoskelet Disord* 22(1): 1049.
17. Manni T., Ferri N., Vanti C., Ferrari S., Cuoghi I., Gaeta C., Sgaravatti I., Pillastrini P. (2023) Rehabilitation after lumbar spine surgery in adults: a systematic review with meta-analysis. *Arch Physiother* 16; 13(1): 21.
18. McKenzie R., May S. (2011) Kręgosłup lędźwiowy. Mechaniczne diagnozowanie i terapia. Poznań: FORUM Sp. z o.o.
19. Oosterhuis T., Costa L.O., Maher C.G., de Vet H.C., van Tulder M.W., Ostelo R.W. (2014) Rehabilitation after lumbar disc surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 3 CD003007, doi: 10.1002/14651858.CD003007.pub3
20. Putzier M., Hartwig T., Hoff E.K., Streitparth F., Strube P. (2016) Minimally invasive TLIF leads to increased muscle sparing of the multifidus muscle but not the longissimus muscle compared with conventional PLIF—a prospective randomized clinical trial. *Spine J* 16(7): 811–819.
21. Sakaguchi T., Gunjotikar S., Tanaka M., Komatsubara T., Latka K., Ekade S.J., Prabhu S.P., Takamatsu K., Yasuda Y., Nakagawa M. (2024) Evaluation and rehabilitation after adult lumbar spine surgery. *J Clin Med* 15; 13(10): 2915.
22. Santana-Ríos J.S., Chívez-Arias D.D., Coronado-Zarco R., Cruz-Medina E., Nava-Bringas T. (2014) Postoperative treatment for lumbar disc herniation during rehabilitation. Systematic review. *Acta Ortop Mex* 28(2): 113–124.
23. Sivasubramaniam V., Patel H.C., Ozdemir B.A., Papadopoulos M.C. (2015) Trends in hospital admissions and surgical procedures for degenerative lumbar spine disease in England: A 15-year time-series study. *BMJ Open* 5, 009011.
24. Southerst D., Hincapié C.A., Yu H., Verville L. et al. (2023) Systematic review to inform a world health organization (WHO) clinical practice guideline: benefits and harms of structured and standardized education or advice for chronic primary low back pain in adults. *J Occup Rehabil* 33(4): 625–635.
25. Zhang R., Zhang S.J., Wang X.J. (2018) Postoperative functional exercise for patients who underwent percutaneous transforaminal endoscopic discectomy for lumbar disc herniation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 22 (1 Suppl): 15–22.

Rehabilitation after lumbar spine surgery

Streszczenie. Każdego dnia w polskich oddziałach neurochirurgicznych i ortopedycznych wykonywanych jest wiele operacji kręgosłupów. Stosowane są różnorodne metody, techniki, implanty. Bardzo zróżnicowana jest inwazyjność tych zabiegów, a w konsekwencji – zróżnicowane musi być podejście do rehabilitacji. Autor publikacji często spotyka się z sygnałami zarówno od pacjentów, jak i od fizjoterapeutów, świadczącymi o braku wystarczającej wiedzy na temat zasad postępowania usprawniającego po operacjach kręgosłupa. Również w literaturze jest niewiele szczegółowych informacji na ten temat. Celem pracy jest przedstawienie programów usprawniania pacjentów po operacjach kręgosłupa, opracowanych w Klinice Neurochirurgii 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką w Bydgoszczy. Zaprezentowano je na tle danych statystycznych dotyczących operacji kręgosłupa wykonanych w Klinice w okresie od września 2018 do końca czerwca 2019 roku (10 miesięcy). Zabiegom poddano 1005 pacjentów. Wykonano 577 operacji kręgosłupa, 376 termolezje oraz 52 zabiegi wertebroplastyki. Dla pacjentów przygotowano dziesięć różnych bogato ilustrowanych broszur z uwzględnieniem rodzaju i poziomu operacji. Można stwierdzić, że przekazywane pacjentom Kliniki informacje i zalecane zestawy ćwiczeń są bezpieczne, nie sprawiają problemu w samodzielnym wykonywaniu. Dzięki wskazówkom edukacyjnym gojenie się operowanego kręgosłupa jest mniej zagrożone powikłaniami, gdyż pacjent wie, jak się zachowywać, a jakich zachowań unikać. Dzięki uzyskanym informacjom pacjent może czuć się bezpieczniej i z większą pewnością podejmować codzienną aktywność. Mniejsze jest też ryzyko nawrotów choroby.

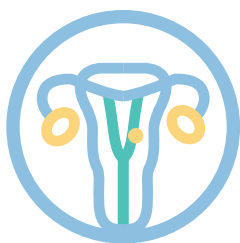
Słowa kluczowe: operacje odcinka lędźwiowego kręgosłupa, rehabilitacja, profilaktyka powikłań, edukacja pooperacyjna

Abstract. Every day, numerous spinal surgeries are performed in Polish neurosurgical and orthopedic departments. Various methods, techniques, and implants are used. The invasiveness of these procedures varies greatly, and consequently, the approach to rehabilitation must also be diverse. The authors of this article frequently receive feedback from both patients and physiotherapists indicating a lack of sufficient knowledge about the principles of post-operative rehabilitation for spinal surgeries. Additionally, there is little detailed information on this topic in the literature. The aim of this study is to present rehabilitation programs for patients after spinal surgeries developed at the Neurosurgery Clinic of the 10th Military Clinical Hospital with Polyclinic in Bydgoszcz. These programs are presented against the backdrop of statistical data on spinal surgeries performed at the Clinic from September 2018 to the end of June 2019 (10 months). A total of 1005 patients underwent procedures, including 577 spinal surgeries, 376 thermolessions, and 52 vertebroplasty procedures. Ten different richly illustrated brochures were prepared for patients, taking into account the type and level of surgery. Conclusions: The information and recommended exercise sets provided to the Clinic's patients are safe and easy to perform independently. Thanks to educational guidelines, the healing of the operated spine is less threatened by complications, as patients know how to behave and what behaviors to avoid. With the information obtained, patients can feel safer and more confident in undertaking daily activities. The risk of disease recurrence is also reduced.

Key words: Lumbar spine surgery, rehabilitation, complication prevention, postoperative education

Rozdział III

**CHOROBY UKŁADU
PŁCIOWEGO ŻEŃSKIEGO**



Kwalifikacja, znieczulenie i zmiany fizjopatologiczne u pacjentek poddanych operacjom robotycznym z zakresu ginekologii

Katarzyna Beata Sierakowska, Małgorzata Tafil-Klawe,
Marek Lewandowski, Marek Grabiec

Współcześnie obserwuje się intensywny rozwój procedur chirurgicznych wspomaganych robotem, których fundamentem było wprowadzenie w 2000 roku systemu da Vinci do operowania ludzi. Chirurgia robotyczna została pierwotnie opracowana w latach 90. XX wieku jako projekt wojskowy, który umożliwiał zdalne operowanie rannych żołnierzy na polu bitwy. W 1985 roku po raz pierwszy zastosowano robota do wykonywania stereotaktycznych operacji mózgu. Metoda ta pozwoliła na znaczne zwiększenie precyzji wykonywanych biopsji mózgu. Stopniowy postęp w rozwoju sprzętu pozwolił na wykorzystanie ZEUSA, który został pierwszym robotem użytym do chirurgii jamy brzusznej i miednicy. Za jego pomocą Tomasso Falcone z Cleveland Clinic w 1998 roku przeprowadził u pacjentki zespolenie jajowodów po ich wcześniejszym podwiązaniu [10].

Kolejne kamienie milowe stanowiły: rok 2001 – zastosowanie telechirurgii do operacji pacjenta we Francji, podczas której operator znajdował się w Nowym Jorku; w tym samym roku FDA zaaprobowало CyberKnife – autonomiczny nóż cybernetyczny do podawania wysokich dawek promieniowania do leczenia nowotworów, a w 2022 roku przy zastosowaniu robota chirurgicznego STAR (Smart Tissue Autonomous Robot) przeprowadzono autonomicznie operację laparoskopową z udziałem zwierząt (Uniwersytet Johna Hopkinsa). Pytanie pozostaje otwarte: czy mechaniczny chirurg uzyska autonomię? Jak będzie wyglądało towarzyszące tym procedurom chirurgicznym znieczulenie? W Polsce w roku 2010 prof. Wojciech Witkiewicz wykonał we Wrocławiu po raz pierwszy zabieg prostatektomii z użyciem chirurgii robotowej da Vinci. System da Vinci® (Intuitive Surgical, Sunnyvale, Kalifornia) naśladuje ludzki nadgarstek i składa się z trzech odrębnych elementów: (1) konsoli; (2) wózka chirurgicznego z czterema ramionami, które reprezentują lewe i prawe ramię chirurga, ramię do trzymania i ustawiania endoskopu oraz czwarte ramię do wykonywania innych zadań; (3) optycznej trójwymiarowej wieży zapewniającej stereoskopowy obraz i obsługującej oprogramowanie. Wykorzystanie obrazu trójwymiarowego jest niezwykle istotne z uwagi na to, że pomaga on w ocenie sytuacji i odległości w polu operacyjnym podczas wykonywania operacji. Trójwymiarowy obraz daje poczucie głębi i znacznie ułatwia operowanie w przypadku trudnych warunków, takich jak masywne zrosty lub też zaawansowane stadia endometriozy. Coraz częściej przy kwalifikowaniu pacjentek do operacji robotycznej uwzględnia się kwestię zmę-

czenia operatora, szczególnie istotną przy długotrwałych, kilkugodzinnych zabiegach. Przy operacjach robotycznych wygodna, komfortowa pozycja siedząca przy konsoli pozwala na bardziej precyzyjne ruchy i zmniejsza ryzyko wystąpienia poważnych powikłań śródoperacyjnych [1, 12].

Obecnie chirurgia robotyczna jest stosowana w szerokim wachlarzu zabiegów: od chirurgii ogólnej i zabiegów kolorektalnych, po zabiegi uroinekologiczne oraz operacje laryngologiczne, torako- i kardiochirurgiczne. W zakresie chirurgii ogólnej zastosowanie chirurgii robotycznej stanowiło zaledwie 1,8% wszystkich zabiegów w 2012 r., a w 2018 r. odsetek ten wzrósł do 15,1%.

W ostatnich latach zaobserwowano intensywny wzrost liczby wykonywanych procedur robotycznych w zakresie ginekologii, a zwłaszcza w ginekologii onkologicznej. Grupa pacjentek z nowotworami narządów płciowych i endometriozą głęboko naciekającą może odnosić największe korzyści z tej metody leczenia. Pacjentki z rakiem endometrium są szczególnie predysponowane z uwagi na fakt, że są one z reguły otyłe lub z olbrzymią otyłością i cukrzycą, są w konsekwencji bardziej narażone na powikłania podczas wykonywania operacji klasycznych lub laparoskopowych [2].

Wydaje się, że w przypadku drobnych zabiegów leczniczych lub diagnostycznych zastosowanie robota jest nieuzasadnione z uwagi na wysokie koszty tej metody. Wykorzystywanie robota w przypadkach diagnostyki niepłodności jest z tych samych powodów niewskazane.

Histerektomia użyciem robota da Vinci jest metodą stosowaną również w usuwaniu zmian łagodnych i nowotworów narządu rodowego. To najnowocześniejsza technika chirurgicznego usuwania macicy, jajników i węzłów chłonnych przy jednoczesnej ochronie nerwów autonomicznych we wczesnych stadiach zaawansowania nowotworu. Wykorzystanie tego systemu robotycznego umożliwia wykonanie bardziej precyzyjnej i kompletnej operacji onkologicznej. Usunięcie większej liczby węzłów chłonnych i zachowanie wysokiej czystości onkologicznej przekłada się ostatecznie na uzyskiwanie lepszych wyników leczenia nowotworów narządów płciowych [2, 12]. Chirurgia robotyczna jest atrakcyjna z kilku powodów: podobnie jak chirurgia laparoskopowa oferuje mniejsze nacięcia, mniejsze ryzyko infekcji, krótszy pobyt w szpitalu i krótszą rekonwalescencję, mniejszą utratę krwi i mniejszą liczbę pobytów na oddziałach intensywnej opieki medycznej w porównaniu z zabiegami wykonywanymi techniką klasyczną. W przeciwieństwie do chirurgii laparoskopowej chirurgia robotyczna ma ponadto tę zaletę, że zwiększa zręczność i precyzję chirurgiczną ze względu na większy stopień swobody narzędzi [1, 12].

Oprócz przedstawionych wyżej zalet technik robotycznych należy podkreślić także niewielką liczbę konwersji do operacji klasycznych, które obserwuje się znacznie rzadziej niż w operacjach laparoskopowych. Korzyści wynikające z wykorzystania robotów przy operacjach onkologicznych uwzględnił również Narodowy Fundusz Zdrowia, który od 01.08.2023 roku finansuje leczenie nowotworów błony śluzowej trzonu macicy z wykorzystaniem robota. Zgodnie z zarządzeniem NFZ warunkiem refundacji tej procedury w raku endometrium jest

wykonanie w danym szpitalu co najmniej 100 operacji rocznie w raku endometrium (łącznie operacje laparoskopowe, otwarte i za pomocą robota). Również operator musi udokumentować przeprowadzenie co najmniej 50 zabiegów z zastosowaniem asysty robotycznej. W związku z rozwojem chirurgii robotycznej nastąpiło intensywne szkolenie kadry biorącej udział w operacjach, które jest zunifikowane na całym świecie. Ostatecznie, po zdanym egzaminie odbywającym się w akredytowanych ośrodkach lekarz otrzymuje certyfikat chirurga „konsolowego”.

Również dla zespołu anestezyjologicznego chirurgia w asyście robota to wyzwanie na wielu płaszczyznach. Pozycja pacjenta, w zależności od typu przeprowadzanego zabiegu od stromej ułożenia w pozycji Trendelenburga do odwróconej pozycji Trendelenburga, powinna zapewniać operatorowi najlepsze pole widzenia. Dłuższy czas trwania odmy otrzewnowej w porównaniu z zabiegami laparoskopowymi, zwłaszcza w początkowej fazie krzywej uczenia się operatora lub konieczności ponownego dokowania systemu w trakcie zabiegu, prowadzi do znaczących konsekwencji fizjologicznych szczególnie wpływających na układy: krążenia, oddechowy i ośrodkowy układ nerwowy. Połączenie stromej pozycji Trendelenburga z odmą otrzewnową wpływa na fizjologię krążeniowo-oddechową na wiele sposobów. Odma otrzewnowa i stroma pozycja Trendelenburga 27–45° powoduje 2-3-krotny wzrost ciśnienia napełniania komory lewej i może zmniejszyć pojemność minutową serca. Zwiększa się także systemowy opór naczyniowy i średnie ciśnienie tętnicze, natomiast zmniejsza się przepływ nerkowy, trzewny i wrotny. Następuje aktywacja układu renina-angiotensyna i wzrost poziomu wazopresyny [3, 7, 8].

Pacjent poddawany operacji robotycznej przebywa w głębokiej pozycji Trendelenburga, odmiennej od fizjologicznego ułożenia ciała. Dodatkowo poddany jest działaniu odmy otrzewnowej, wynikającej z wprowadzenia do jamy otrzewnowej dwutlenku węgla, aż do osiągnięcia ciśnienia 10–16 mmHg. Wpływ нефizjologicznych warunków na czynność podstawowych organów jest stosunkowo niewielki, chociaż wymaga monitorowania i obserwacji podczas zabiegu. Ważnym elementem jest stabilizacja pacjenta podczas zabiegu, eliminująca nieprzewidziane przesunięcie ciała pod wpływem siły ciężkości. Konieczność odpowiedniego podparcia zmienia istotnie obciążenia kręgosłupa, zwłaszcza w odcinku szyjnym, w okolicy łopatkowej i w okolicy ramion. Dodatkowej uwagi wymaga ułożenie kończyn dolnych, które podczas zabiegu znajdują się w najwyższym punkcie w stosunku do poziomu serca.

Ułożenie w pozycji Trendelenburga modyfikuje czynność organizmu na poziomie wielu narządów, jednak możliwości adaptacyjne i regulacyjne poszczególnych obszarów recepcyjnych pozwalają na utrzymanie ich prawidłowej czynności. Kąt pochylenia głowy i górnej części ciała około -45 stopni i ciśnienie w jamie brzusznej w granicach 11–12 mm Hg, pomimo zmienionego powrotu żylnego, nie wpływają istotnie na wydolność układu krążenia. Zwiększenie średniego ciśnienia tętniczego wynika ze zmian całkowitego obwodowego oporu naczyniowego, a jego wartość jest największa podczas wypełniania jamy brzusznej

gazem. Jest to przede wszystkim efekt ucisku zwiększającego się ciśnienia na naczynia w jamie brzusznej. Zmiana pozycji następująca po wypełnieniu jamy brzusznej dwutlenkiem węgla i dodatkowe pobudzenie objętościowych receptorów sercowo-płucnych prowadzi do odruchowego obniżenia oporu naczyniowego i zwiększenia pojemności minutowej serca. Pozycja Trendelenburga znacząco zwiększa natomiast centralne ciśnienie żyłne. Wydaje się, że jest to efekt przede wszystkim przesunięć ciśnień pomiędzy jamą brzuszną a klatką piersiową i oddziaływania masy narządów jamy brzusznej, przesuniętych w stronę przepony. Zwiększa się ciśnienie wypełnienia jam serca, nie zmienia się jednak ciśnienie transmuralne w przedsionku prawym i w komorze prawej [9].

Anestezja, odma otrzewnowa i pozycja Trendelenburga zmniejszają czynnościową pojemność zalegającą (FRC) płuc, stosunkowo niewielkie zmiany dotyczą fizjologicznej przestrzeni martwej, nie zmienia się też znacząco przeciek żylny. Ciekawe jest, że нефizjologiczna pozycja nie wpływa znacząco na czynność płuc, w przeciwieństwie do procedur *stricte* anestetycznych. Wskazane wyżej czynniki (anestezja, wypełnienie jamy brzusznej dwutlenkiem węgla i pozycja ciała podczas zabiegu) zmieniają natomiast mechanikę oddychania, zmniejszając podatność ściany klatki piersiowej bez istotnych zmian podatności tkanki płucnej. Mechanizm ten przeciwdziała nadmiernemu rozciągnięciu pęcherzyków płucnych, ponieważ ciśnienie transmuralne w pęcherzykach płucnych pozostaje bez zmian.

Również centralny układ nerwowy dobrze toleruje operacje robotyczne, trwające często wiele godzin. Wpływa na to przede wszystkim mechanizm autoregulacji przepływu w naczyniach mózgowych (prawo Starlinga), stabilizujący przepływ tkankowy przy wahaniami ciśnienia przepływu w stosunkowo dużych granicach. Wypełnienie jamy brzusznej dwutlenkiem węgla zwiększa natomiast ciśnienie śródczaszkowe. Dokładny mechanizm tego zjawiska nie jest jasny, prawdopodobnie wiele czynników wpływa na ten proces, w tym dynamiczna równowaga pomiędzy ciśnieniami a składem płynów w przestrzeniach naczyniowej i pozanaczyniowej. Pozycja Trendelenburga dodatkowo pogarsza sytuację, ale jej odwrócenie nie eliminuje zwiększenia wartości ciśnienia śródczaszkowego. Badania eksperymentalne z udziałem zwierząt wskazują, że zastosowanie odmy otrzewnowej może przyczynić się do wystąpienia oligurii lub anurii. Obserwacje u pacjentów wskazują jednak, że kluczowe dla zachowania prawidłowej funkcji nerek podczas zabiegów robotycznych jest utrzymanie prawidłowego przepływu nerkowego. Istotnym czynnikiem może być zwiększenie ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi. Dwutlenek węgla modyfikuje przepływ mózgowy, wpływa też bezpośrednio na czynność węzła zatokowo-przedsionkowego. Połączenie anestezji, pozycji Trendelenburga i odmy otrzewnowej wydaje się być procedurą dobrze tolerowaną przez organizm człowieka. Dzięki dużym możliwościom adaptacyjnym, w tym przede wszystkim odruchowym mechanizmom regulacyjnym na poziomie wielonarządowym, organizm podczas nawet kilkugodzinnych zabiegów operacyjnych funkcjonuje prawidłowo.

Nie bez znaczenia na prawidłowy przebieg operacji mają również odpowiednia praca zespołowa, płynna komunikacja interpersonalna i doskonałe wykształcenie wszystkich członków zespołu operacyjnego. Ma to szczególne znaczenie w sytuacjach awaryjnych i konieczności prowadzenia resuscytacji krążeniowo-oddechowej, gdyż dostęp do pacjenta po dokowaniu robota jest ograniczony.

Pomimo wysokich początkowych kosztów chirurgii robotycznej można mieć nadzieję, że jej zastosowanie wpłynie na obniżenie kosztów hospitalizacji poprzez ograniczenie powikłań i skrócenie czasu pobytu pacjenta w szpitalu po operacji, dzięki czemu zmniejszy się wykorzystanie zasobów personalnych jednostek ochrony zdrowia i obniży ryzyko infekcji szpitalnych.

Piśmiennictwo

1. Franasiak J., Ko E., Kidd J. et al. (2012) Physical strain and urgent need for ergonomic training among gynecologic oncologists who perform minimally invasive surgery *Gynecol Oncol* 126: 437–442.
2. Hibner M., Marianowski P., Szymusik J., Wielgoś M. (2012) Zastosowanie robotów w chirurgii ginekologicznej. *Ginekol Pol* 83: 934–938.
3. Hsu R.L., Kayr A.D., Urman R.D. (2013) Anesthetic challenges in robotic-assisted surgery. *Rev Urol* 15(4): 178–184.
4. Irvine M., Patil V. (2009) Anaesthesia for robot-assisted laparoscopic surgery. *Continuing Educ Anaesth Crit Care Pain* 9(4): 125–129.
5. Lee J.R. (2014) Anesthetic considerations for robotic surgery. *Korean J Anesthesiol* 66(1): 3–11.
6. Pathirana S., Kam P. (2018) Anaesthetic issues in robotic-assisted minimally invasive surgery. *Anaesth Intensive Care* 46(1): 25–35.
7. Sheetz K.H., Claflin J., Dimick J.B. (2020) Trends in the adoption of robotic surgery for common surgical procedures. *JAMA Netw Open* 3(1): 1918911.
8. Tameze Y., Low Y.H. (2022) Outpatient robotic surgery: considerations for the anesthesiologist. *Adv Anesth* 40(1): 15–32.
9. Vasdev N. et al. (2014) The physiologic and anesthetic considerations in elderly patients undergoing robotic renal surgery. *Rev Urol* 16(1): 1–9.
10. Visco A.G., Advincula A.P. (2008) Robotic gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 112: 1369–1384.
11. Wilson C.A., Aminsharifi A., Sawczyn G. et al. (2020) Outpatient extraperitoneal single-port robotic radical prostatectomy. *Urology* 144: 142–146.
12. Zdrojewicz Z., Witkiewicz W., Dołowiec A., Głód J. (2014) Robotyka w medycynie. *Robotics in medicine. Chirurgia Polska* 16(2): 84–90.

Qualification, anesthesia and physiopathological changes in patients undergoing robotic gynecological surgeries

Streszczenie. Chirurgia ginekologiczna wspomagana robotem stała się powszechną procedurą w wielu szpitalach. Istnieją oczywiste korzyści dla pacjentek w tym zmniejszona utrata krwi, mniejszy ból pooperacyjny, krótszy czas rekonwalescencji i krótszy pobyt w szpitalu. Jednak z procedurą wiążą się nowe wyzwania w obszarze kwalifikacji do zabiegu z użyciem robota oraz dla zespołu anestezjologicznego, takie jak wydłużony czas operacji, ograniczony dostęp do pacjenta i zwiększone ciśnienie w drogach oddechowych z konsekwencjami w szczególności dla prowadzonej wentylacji mechanicznej i wpływu na hemodynamikę krążenia. Te sytuacje kryzysowe obejmują: masywny krwotok, zatorowość z gazem żylnym, odma opłucnowa, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową i nieprawidłowe działanie robotów. Zaleca się, aby każdy szpital wykonujący operacje wspomagane przez robota miał protokół awaryjnego oddokowania, z którym wszyscy członkowie zespołu sali operacyjnej powinni być zaznajomieni. Omówiono również praktyczne aspekty zarządzania znieczuleniem, takie jak analgezja i sprzęt do odpowiedniego pozycjonowania.

Słowa kluczowe: chirurgia robotyczna, ginekologia robotyczna, fizjopatologia, znieczulenie

Abstract. Robotic gynecological surgery has become common procedure in many hospitals. However, the procedure creates new challenges in terms of qualification for the robot-assisted procedure and for the anesthesia team. Attention should be paid to the prolonged operation time, limited access to the patient, increased airway pressure and the impact on circulatory hemodynamics. These crises include: massive hemorrhage, venous gas embolism, pneumothorax, venous thromboembolism and robot malfunctions. It is recommended that every hospital performing robot-assisted surgery has an emergency release protocol, in which all members of the operating room team should be familiar. Practical aspects of anaesthesia management such as analgesia and equipment for proper positioning are also discussed.

Key words: robotic surgery, robotic gynecological surgery, physiopathological changes, anaesthesia

Rola wirusów brodawczaka ludzkiego (HPV) w patogenezie raka szyjki macicy. Czy profilaktyczne szczepienia przeciwko HPV rzeczywiście zmniejszają ryzyko wystąpienia tego nowotworu?

Marek Grabiec, Katarzyna Sierakowska¹

Wirus brodawczaka ludzkiego – charakterystyka i znaczenie kliniczne

Odkrycie wirusów brodawczaka ludzkiego (HPV) przez profesora Haralda zur Hausena z Centrum Badań nad Rakiem w Heidelbergu (Niemcy) i udowodnienie ich związku z powstawaniem stanów przedrakowych i raka szyjki macicy uznano za jedno z największych osiągnięć naukowych ostatnich lat. Za swoje zasługi został on uhonorowany w 2008 roku przez Komitet Noblowski Nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny. Dzięki tym badaniom zrozumiano etiologię niektórych nowotworów, zwłaszcza raka szyjki macicy, co pozwoliło w niedługim czasie opracować adekwatne szczepionki skierowane na poszczególne typy wirusów HPV i wprowadzić populacyjne, profilaktyczne programy szczepień przeciwko wirusom HPV.

Badania naukowe jednoznacznie wykazały, że do powstania stanów przedrakowych i raka szyjki macicy konieczne jest przetrwałe zakażenie wirusami HPV wysokiego ryzyka, które stwierdza się w ponad 90% przypadków raka szyjki macicy i w ponad 80% raków jamy ustnej, gardła i krtani, odbytu, stercza i prącia. Brodawki i kłykciny narządów płciowych spowodowane są wirusami niskoonkogenymi.

Infekcje wirusami brodawczaka dotyczą obu płci, niezależnie od wieku, jednak można zauważyć szczególne ukierunkowanie na młode osoby pomiędzy 15. a 25. rokiem życia, co związane jest głównie z dużą aktywnością seksualną. Zakażenia HPV są najczęstszymi zakażeniami przenoszonymi drogą płciową przebiegającymi początkowo bezobjawowo: w około 80% przypadków następuje samoistna regresja, a pozostałe 20% przechodzi w formę przetrwałą, co z reguły prowadzi do rozwoju zmian przedrakowych i raka szyjki macicy [2, 5].

Dotychczasowe badania wykazały, że istnieje ponad 200 genotypów wirusa HPV mającego powinowactwo do komórek nabłonka błon śluzowych i skóry.

Wyróżnia się wirusy wysokoonkogenne wywołujące śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy i inne nowotwory złośliwe oraz niskoonkogenne odpowiedzialne za powstawanie kłykcin i brodawek na podłożu wirusowym.

Do wirusów mających wpływ na wysokie ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe zalicza się następujące typy wirusa HPV z genotypami: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68.

¹ Wydział Medyczny, Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Wśród wirusów niskiego ryzyka wyróżnia się typy 6 i 11 wywołujące brodawki i kłykciny kończyste błon śluzowych, brodawczakość układu oddechowego, jamy ustnej krtani oraz typy 1, 2, 4, 27, 40, 57 wywołujące brodawki skórne o różnej lokalizacji [23].

Stany przedrakowe i rak szyjki macicy

Według aktualnych poglądów przyjmuje się, że zakażenie wirusem HPV odgrywa kluczową rolę w powstawaniu stanów przedrakowych i raka szyjki macicy i jest stwierdzane w ponad 90% tych przypadków.

Około 90% nowotworów szyjki macicy na świecie jest spowodowanych przez wirusy HPV z genotypem 16 i 18, przy czym HPV 16 jest odpowiedzialny za większość raków płaskonabłonkowych; w ponad 85% stanów przedrakowych szyjki macicy spotyka się zakażenia wirusami HPV 16, 33, 31, 52, 45 i 58. Wirus HPV 18 odpowiada za raka gruczołowego szyjki macicy [28].

Rak szyjki macicy jest nowotworem, w którym zakażenie wirusem HPV 16 lub 18 udokumentowano ponad wszelką wątpliwość, a wysoka zachorowalność oraz śmiertelność spowodowana tym nowotworem stanowią duży problem dla organizatorów służby zdrowia na całym świecie.

Współczynniki zachorowalności i umieralności na raka szyjki macicy w Polsce należą do najwyższych w porównaniu z innymi krajami europejskimi.

W 2020 roku odnotowano w Polsce 3862 nowych przypadków raka szyjki macicy i 2137 zgonów. Dane europejskie wskazują na około 60 000 nowych zachorowań i około 30 000 zgonów kobiet w ciągu roku.

Z danych statystycznych wynika, że w 2008 roku stwierdzono w Polsce zachorowalność na raka szyjki macicy na poziomie 12,3/100 000 kobiet, a umieralność 6,2/100 000, co uplasowało nas na 25. miejscu (Finlandia 3,7 i 0,9; Włochy 6,7 i 1,5; Belgia 9,4 i 2,7; Serbia 19,6 i 8,6). Ostatnie miejsce w tej klasyfikacji zajęła Rumunia – 23,9/100 000 i 11,8/100 000 zgonów (40. miejsce) [30].

Przetrwale zakażenie szyjki macicy wysokoonkogennymi wirusami brodawczaka ludzkiego prowadzi do tak zwanej dysplazji szyjki, która nieleczone ulega progresji do raka. Metodami służącymi do wykrycia stanów przedrakowych były techniki cytologiczne (test Papanicolaou z płynną cytologią (LBC) – *liquid-based cytology*) oraz, po odkryciu wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), testy oparte na oznaczaniu DNA wirusa.

Powyższe metody mają szerokie zastosowanie w profilaktyce wtórnej w programach badań przesiewowych u kobiet między 25. a 59. rokiem życia.

Wielką zaletą tych badań jest wykrywanie choroby już na wczesnym etapie i niedopuszczenie do progresji do raka inwazyjnego większości stanów dysplazycznych lub raka przedinwazyjnego poprzez wcześniejsze ich leczenie.

Dysplazja szyjki macicy może się rozwijać prawie w każdym wieku, a głównym czynnikiem etiologicznym są wirusy HPV rozprzestrzeniające się przez

kontakty seksualne. W wielu krajach zakażenia tymi wirusami są najczęstszą infekcją przenoszoną drogą płciową.

Do czynników zwiększających ryzyko zakażenia i rozwoju zmian śródnaślennych zalicza się: wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego, dużą liczbę partnerów seksualnych, młody wiek, stosunki homoseksualne i różne odmiany seksu, urodzenie dziecka w młodym wieku, choroby z obniżoną odpornością lub też obecność innych infekcji przenoszonych drogą płciową [3].

Trzeba sobie uzmysłowić, że głównym problemem klinicznym związanym z zakażeniem jest ryzyko wystąpienia CIN (śródnabłonkowa neoplazja w badaniu histopatologicznym) oraz raków szyjki macicy.

Nowotwory HPV-zależne o innej lokalizacji i rak odbytu

To nowotwory mocno związane z przetrwałym zakażeniem wirusem HPV 16, które stwierdza się w około 90% przypadków. Spotyka się również zakażenie innymi typami wirusa, mianowicie: 18, 31, 33, 45.

Z uwagi na fakt, że rozwój nowotworów w następstwie zakażenia wirusem HPV trwa zazwyczaj latami, przydatne mogą się okazać badania profilaktyczne pozwalające na odpowiednio wczesne wykrycie zmian przednowotworowych. Główną rolę w profilaktyce pierwotnej tego raka odgrywa unikanie ryzykownych zachowań seksualnych związanych z transmisją wirusów HPV lub HIV.

Szczepienia ochronne przeciwko szczepom onkogennym wirusa HPV również zmniejszają ryzyko zachorowania na raka odbytu kobiet i mężczyzn.

Niektórzy eksperci zalecają wykonanie badań cytologicznych z odbytu w grupie ryzyka (u kobiet po przebytych raku szyjki macicy, pochwy lub sromu) [27].

Rak sromu i pochwy

Oba nowotwory występują rzadko – rak sromu stanowi 2,5–5% wszystkich nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych.

Rak sromu związany z infekcją HPV obejmuje około 30% przypadków i dotyczy głównie młodych kobiet. Poprzedza go infekcja dolnego odcinka narządów płciowych wirusem HPV, głównie 16 i 18, ale także HPV 45, 56, 66 i 69. Zakażenie przenoszone jest drogą płciową i odpowiedzialne jest za 75% przypadków raka sromu.

Czynnikami predysponującymi są: wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego oraz liczni partnerzy seksualni.

Rak pochwy stanowi około 1–2% wszystkich nowotworów ginekologicznych. Z uwagi na częstsze zakażenia wirusem HPV obserwowany jest w coraz młodszych grupach wiekowych.

Ocenia się, że przynajmniej w 70% przypadków raka pochwy czynnikiem etiologicznym jest wirus HPV i dlatego uważa się, że szczepienia profilaktyczne mogą być korzystne w tych grupach kobiet [35].

Rak prącia

Zdecydowana większość tych raków rozwija się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Wykazano, że infekcja wirusem HPV w etiologii raka prącia ma istotne miejsce i jest on stwierdzany w ponad 50% przypadków; najczęściej były to wirusy brodawczaka wysokiego ryzyka: typ HPV-16, HPV-18, HPV-31 i HPV-45.

Zakażenie HPV u mężczyzn często jest powiązane z występowaniem innych nowotworów, włącznie z rakiem szyjki, pochwy, sromu u kobiet, a także jamy ustnej i gardła oraz z rakiem odbytu u obu płci. W ramach działań profilaktycznych chłopcy i dziewczęta w wieku 9–14 lat powinni być objęci obowiązkowym programem szczepień przeciwko wirusom HPV. Również osoby dorosłe utrzymujące stosunki płciowe powinny poddać się tym szczepieniom.

Rak stercza

Badania naukowe wskazują na związek między zakażeniem wirusem HPV, do którego dochodzi podczas kontaktów seksualnych, a rakiem stercza. Naukowcy zwracają uwagę na fakt, iż w niektórych krajach wysoka umieralność kobiet na raka szyjki macicy ma bezpośrednie przełożenie na zwiększoną śmiertelność mężczyzn na raka stercza. W przeprowadzonych badaniach mężczyzn z rakiem stercza u 25,8% stwierdzono obecność wirusa brodawczaka ludzkiego w porównaniu z 9,2% w grupie kontrolnej. Ocena związku raka stercza z zakażeniem HPV wymaga dalszych badań [43].

Rak jamy ustnej, gardła i krtani

W ostatnich latach wykazano znaczny wzrost liczby zachorowań na raka jamy ustnej, gardła i krtani. Dane opublikowane po spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) w 2021 roku wykazały pięciokrotny wzrost zachorowań na raka jamy ustnej, gardła i krtani w latach 2001–2017, spowodowany zakażeniem wirusem HPV u młodych mężczyzn. Aktualnie szacuje się, że około 70% tych raków powiązanych jest głównie z genotypem 16, jednak swój udział mają również wirusy HPV typ 18.

Ocenia się, że udział procentowy nowotworów związanych z zakażeniem HPV u mężczyzn przedstawia się następująco: jama ustna i gardło – 81,31%; rak odbytu – 11,88%; rak penisa – 6,82%. Tymczasem u kobiet największy udział mają rak szyjki macicy – 48,63%; rak odbytu – 17,61%; rak sromu – 16,23%; rak jamy ustnej i gardła – 14,01% i tylko 3,52% raków pochwy [26, 27].

Obecnie główny problem polega na tym, że to mężczyźni są nosicielami wirusów zakażających kobiety. Tak znaczny udział nowotworów jamy ustnej u mężczyzn związany jest w dużej mierze ze zmianą zachowań seksualnych i seksem oralnym.

Wykazano jednoznacznie, że HPV – dodatnie raki jamy ustnej i gardła występują w młodszy wieku i mają lepsze rokowanie w porównaniu z rakami rozwijającymi się na innym podłożu [26, 36].

Jak do tej pory nie ma w użyciu testów zarejestrowanych do wykrywania zakażeń jamy ustnej i gardła u mężczyzn. Brakuje również adekwatnych doniesień naukowych, aby na ich podstawie zalecać wykonywanie badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej i gardła u osób bezobjawowych [37, 45].

Food and Drug Administration zatwierdziła w 2020 roku szczepionkę 9-walentną (Gardasil 9) do stosowania w profilaktyce nowotworów głowy i szyi wywołanych przez wirusa HPV [44].

Kłykciny i brodawki płciowe

Czynnikiem etiologicznym są wirusy HPV niskiego ryzyka rozwoju zmian nowotworowych, mianowicie typ 1, 2, 4, 6, 7, 10, 11, 40. Pod względem klinicznym największe znaczenie odgrywają typy 6 i 11, które są odpowiedzialne za rozwój kłykciny kończystych, brodawek okolic płciowych oraz nawracającej brodawczakowatości krtani, jamy ustnej i dróg oddechowych u noworodków.

Należy podkreślić, że do części zakażeń wirusem HPV dochodzi w czasie porodu oraz w okresie okołoporodowym drogą wertykalną lub horyzontalną. W zapobieganiu tej patologii należy szeroko propagować ideę szczepień profilaktycznych również u ciężarnych, a w przypadkach istniejących infekcji w ciąży zaproponować pacjentce rozwiązanie ciąży cięciem cesarskim [4, 18].

Szczepionki stosowane w profilaktyce zakażeń HPV

Wykrycie wirusów brodawczaka ludzkiego było sygnałem do opracowania profilaktycznych szczepionek opartych na technikach rekombinacji DNA, które nie mają żywych wirusów HPV ani ich materiału genetycznego. Głównym składnikiem jest białko L₁ w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (*Sacharomyces cerevisiae* CANDE 3 C-5, szczep 1895) dla następujących typów wirusa HPV: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 adsorbowanych na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarzanie glinu (0,5 mg Al). Szczepionka 9-walentna o nazwie Gardasil 9 została zarejestrowana w 2015 roku w Europie dla osób w wieku od 9–26 lat. W 2018 r. Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA) rozszerzyła wskazania rejestracyjne dla stosowania Gardasilu 9 również u mężczyzn i kobiet w wieku 27–45 lat (początkowa rejestracja dotyczyła osób do 26 roku życia). W praktyce sprowadza się to do możliwości podawania tej szczepionki w rozszerzonym przedziale wiekowym pomiędzy 9. a 45. rokiem życia.

Wyniki badań klinicznych przeprowadzane w ciągu 40 miesięcy w grupie 3200 kobiet w wieku 27–45 lat potwierdziły w 88% skuteczność szczepionki

Gardasil 9 w zapobieganiu stanom przedrakowym i rakom wywoływanym przez wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV) typów 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 [9].

Na podstawie badań epidemiologicznych stwierdzono, że szczepionka Gardasil 9 chroni przed typami wirusów HPV, które powodują około: 90% przypadków płaskonabłonkowego raka szyjki macicy (HPV 16) i ponad 95% (HPV 18) przypadków raka gruczołowego *in situ* (AIS, *adenocarcinoma in situ*) 75–85% przypadków śródnałonkowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3), 85–90% przypadków raka sromu, 90–95% przypadków śródnałonkowej neoplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3), 80–85% przypadków raka pochwy, 75–85% przypadków śródnałonkowej neoplazji pochwy dużego stopnia (VaiN 2/3), 90–95% przypadków raka odbytnicy, 85–90% przypadków śródnałonkowej neoplazji odbytu dużego stopnia (AIN 2/3) i 90% przypadków brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV.

W 2020 r. FDA zatwierdziła dodatkowe wskazania do stosowania Gardasilu 9 w profilaktyce nowotworów głowy i szyi wywołanych przez HPV [40, 44].

Szczepionka 2-walentna – Cervarix jest skierowana przeciwko wirusom HPV 16 i 18 i zarejestrowana została w 2007 r. (białko L₁ wirusa 16 i 18 zostało zaadsorbowane na adiuwancie ASO4) [33]. Gardasil 9 i Cervarix zarekomendowano w Polsce do programu szczepień.

Trzecią dostępną szczepionką jest 4-walentna szczepionka o nazwie Gardasil zawiera białka L₁ dla wirusów 6, 11, 16, 18 adsorbowane na adiuwancie, amorficznym fosforanosiarczanie glinu (0,225 mg AL). Szczepionki mają działanie wyłącznie profilaktyczne, nie wywołują zakażenia, a mechanizm uzyskiwania odporności polega na pobudzaniu humoralnej odpowiedzi immunologicznej do wytwarzania przeciwciał. Stężenia przeciwciał po szczepieniu obniżają się w miarę upływu czasu, jednak jak wynika z dotychczasowych badań, przez wiele lat są znacznie wyższe niż obserwowane po naturalnej infekcji [41].

Szczepionki przeciw HPV nie mają właściwości leczniczych, w związku z czym nie wpływają na przebieg kliniczny zmian patologicznych wywołanych przez wirusy.

Podkreśla się jednak, że zmiany chorobowe powstałe już po przeprowadzonych szczepieniach przebiegają z mniejszą intensywnością, stąd też preferowaną grupą w programach szczepień są osoby, które nie podjęły jeszcze aktywności seksualnej. Drolet i wsp. określili na podstawie obszernej analizy grupy około 60 mln osób zaszczepionych, że największa skuteczność w zakresie prewencji stanów przedrakowych dużego stopnia szyjki macicy (CIN2/CIN3) oraz brodawek płciowych występowała w grupie zaszczepionych młodych kobiet poniżej 19. roku życia [7].

Shin i współ. [40] opisali korzystne efekty po zastosowaniu szczepionki dziewięciowalentnej w nawracających brodawkach wirusowych narządów płciowych.

Autorzy wykazali całkowitą remisję kliniczną u 62% badanych osób w okresie 3 miesięcy od podania ostatniej dawki szczepionki, a odsetek odpowiedzi u osób powyżej 26. roku życia był niższy niż u pacjentów w wieku 9–26 lat, co wskazuje na większą skuteczność szczepionki wśród osób młodszych.

Bezpieczeństwo szczepień przeciwko HPV

Bezpieczeństwo szczepień w różnych krajach, w tym i w Polsce, oraz występowanie niepożądanych odczynów poszczepiennych to kwestie szeroko dyskutowane, zwłaszcza przez środowiska tzw. antyszczepionkowców. Temat dotyczy zarówno obowiązkowych szczepień dzieci, jak i szczepień przeciwko HPV, a od kilku lat również szczepień przeciwko Covid.

Należy przyjąć aktualną wiedzę dotyczącą szczepionek przeciwko HPV za adekwatną z uwagi na fakt, że przeszły one bardzo rygorystyczne badania przedrejestracyjne i szczegółowe badania kliniczne. Można powiedzieć, że bezpieczeństwo szczepionek przeciw HPV jest dokładnie monitorowane od 2006 roku, gdy na rynek została wprowadzona pierwsza szczepionka i od tego czasu na świecie podano już kilkaset milionów szczepionek przeciw HPV. Mocne dowody naukowe potwierdzają bardzo dobry profil bezpieczeństwa tych szczepionek, a liczne analizowane badania dowodzą, że należą one do najdokładniej przebadanych pod względem bezpieczeństwa preparatów szczepionkowych [14, 15].

Do najczęściej zgłaszanych odczynów należą – podobnie zresztą jak w przypadku innych szczepień – ból w miejscu nakłucia (84%), zaczerwienienie (<25%), świąd, obrzęk (25%). Dołączyć się mogą stany podgorączkowe (>10%), bóle głowy (>10%), bóle mięśniowo-stawowe, nudności, omdlenia (<10%) [29].

Do rzadkich, ale najcięższych odczynów bezwzględnie dyskwalifikujących ze szczepienia zalicza się przebyty wstrząs anafilaktyczny. Przed szczepieniem należy przeprowadzić dokładny wywiad w kierunku reakcji uczuleniowych, a u osób wrażliwych po pierwszej dawce nie należy podawać kolejnej dawki tej samej szczepionki [34].

Jednym z istotnych problemów dotyczących położnictwa i ginekologii, szeroko omawianych w piśmiennictwie, jest ewentualny negatywny wpływ szczepień przeciwko HPV na funkcję jajników u młodych dziewcząt, który mógłby być istotnym argumentem uzasadniającym ograniczenie wyszczepialności w tej grupie osób. U części pacjentek kwalifikowanych do programów zapłodnienia pozaustrojowego, u których rozpoznawano zespół przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajników (POI) charakteryzujący się niewydolnością w zakresie wytwarzania hormonów oraz komórek rozrodczych w jajnikach u kobiet poniżej 40. roku życia, próbowano całkowicie łączyć te objawy z wykonywanymi szczepieniami. Lobby antyszczepionkowe, negując uznane uwarunkowania genetyczne, rodzinne czy też jatrogenne, przez cały czas próbuje podkreślać wpływ szczepień przeciwko wirusowi HPV na powstanie tej patologii jajników. Sensacyjne, opisywane w pojedynczych publikacjach doniesienia nie mogą w żaden sposób podważać innych, obszernych opracowań uznanych zespołów eksperckich w zakresie rozrodczości i szczepień ochronnych [6, 39, 42].

W 2020 r. opublikowano na łamach *American Journal of Obstetrics & Gynecology* pracę poglądową, w której przeanalizowano i podsumowano wyniki dostępnych, recenzowanych badań. Autorzy wykazali, że nie ma podstaw, aby

sugerować lub popierać związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy szczepieniami HPV a zespołem niewydolności jajników [6].

Nie potwierdzono również istotnych powiązań pomiędzy przeprowadzonymi szczepieniami przeciw wirusom HPV a zgłaszanymi przez młode kobiety problemami z zajściem w ciążę [39–42].

Zebrane dane dotyczące bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV pochodzą od milionów zaszczepionych osób i pozwalają z prawie 100% pewnością stwierdzić, że szczepienia na HPV są względnie bezpieczne. Nie ma również przeciwwskazań do przeprowadzenia szczepień w okresie ciąży, ewentualnie z ograniczeniem do I trymestru [16, 38].

Aktualnie można wykluczyć związek przebytych szczepień przynajmniej z częścią pierwotnie z nimi sugerowanych chorób: z przedwczesnym wygaśnięciem czynności jajników, chorobami z autoimmunizacji, chorobami neurologicznymi, małopłytkowością, chorobą zakrzepowo-zatorową, toczeniem rumieniowatym czy też z zespołem Guillaina i Barrego [1, 6, 10, 11, 25, 39].

Szczepienia przeciwko wirusom HPV na świecie w ramach programów profilaktycznych

Odkrycie bezpośredniego związku pomiędzy przetrwałym zakażeniem wirusem HPV szyjki macicy a rozwojem stanów przedrakowych (CIN2/3) i raka szyjki macicy oraz skuteczność szczepień ochronnych w zapobieganiu tej patologii były przyczynkiem do wprowadzenia populacyjnych szczepień profilaktycznych [8, 10, 17, 20].

Pierwszym krajem na świecie, który wprowadził szczepienia przeciwko HPV do narodowych programów szczepień, była Australia; początkowo od 2006 roku dla dziewcząt, a następnie od 2013 roku także dla chłopców w wieku 12–13 lat. Analiza zachorowań w pierwszych 5 latach po wprowadzeniu szczepień przedstawiona w 2019 roku przez Australian Institute of Health and Welfare wykazała jednoznacznie, że w latach 2007–2012 odsetek występowania raka szyjki macicy był znacznie niższy w grupie kobiet zaszczepionych w porównaniu z niezaszczepionymi.

Prowadzone analizy wskazują, że Australia może być również pierwszym krajem, który dzięki połączeniu przesiewowych badań cytologicznych i skringu w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego z programem szczepień wyeliminuje raka szyjki macicy. Aktualnie wydaje się, że w skringu badanie w kierunku wirusów HPV u kobiet w wieku 25–69 lat powtarzane co 5 lat jest najlepszą metodą w zapobieganiu rakowi szyjki macicy [3].

Według danych z Australijskiego Instytutu Badań nad Rakiem po uwzględnieniu wielorakich uwarunkowań (naturalny przebieg choroby, wyniki badań przesiewowych, skuteczność i zakres wykonywania szczepień przeciw HPV) wskazuje się na możliwość eliminacji w tym kraju raka szyjki macicy do 2028 r.

Australia jest zresztą od wielu lat niekwestionowanym liderem w zakresie profilaktyki raka szyjki macicy. Aktualnie stwierdza się tam 6–7 nowych przypadków zachorowań na raka szyjki na 100 000 kobiet, co jest jednym z najniższych wskaźników na świecie.

Do pierwszych krajów, które wprowadziły programy szczepień przeciwko wirusom HPV, zaliczają się między innymi Stany Zjednoczone (od 2006 roku) i Kanada (od 2008 roku) [19, 22].

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zatwierdziła szczepienie osób w wieku 9–45 lat, a Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP) zaleca szczepienie dzieci obu płci w wieku 11–12 lat oraz osób starszych do 26. roku życia niezależnie od płci.

Grono ekspertów nie zaleca rutynowego szczepienia osób w wieku 27–45 lat, lecz sugeruje wykonać je w tej grupie wiekowej po rozmowach z pacjentem, po przedstawieniu korzyści oraz możliwości ograniczonej skuteczności szczepionki. Wykazano bowiem, że szczepienie osoby dorosłej prowadzącej aktywne życie seksualne i mającej licznych partnerów ma mniejsze szanse działania profilaktycznego niż u osób z ograniczoną liczbą kontaktów [24, 35].

Obniżenie wieku osób kwalifikowanych do szczepień profilaktycznych wynika z faktu lepszej skuteczności w przypadkach, gdy procedurę wykonuje się jeszcze przed podjęciem aktywności seksualnej. Ocenia się, że odsetek populacji objętej szczepieniami przeciwko HPV w Stanach Zjednoczonych wynosi około 42% [24].

Wśród populacyjnych efektów szczepień szczepionką Silgard (HPV-4) wymienia się między innymi zmniejszenie zapadalności na CIN2 + o 30–74% w populacji kobiet w wieku 21–26 lat [31].

Wykazano również dużą skuteczność szczepionki HPV-4 na zmniejszenie zapadalności na kłykciny kończyste o 80% po podaniu 3 dawek i o 76% po podaniu 2 dawek szczepionki w odstępach >6 miesięcy. W związku z tym spostrzeżeniem zalecanym schematem dawkowania jest schemat 2-dawkowy [13].

W programie kanadyjskim od 2008 roku szczepiono dziewczynki 10-11-letnie szczepionką HPV-4 i stwierdzono zmniejszenie ryzyka wystąpienia ASC-US, LSIL, ASC-H oraz HSIL o 28% (w analizie łącznej), a zmian dużego stopnia (ASC-H i HSIL) o ponad 50% [19].

Wykazano również zmniejszenie zapadalności na kłykciny kończyste o 6,5% oraz zmniejszenie częstości wizyt lekarskich związanych z kłykcynami kończystymi o około 12% w populacji kobiet 18–20 lat [12].

W krajach europejskich powszechne programy szczepień przeciwko HPV prowadzone są od kilkunastu lat i dotyczą zarówno dziewcząt, jak i chłopców.

Pierwszym takim krajem w Europie była Wielka Brytania, w której program realizowany jest już od 2008 roku.

Do programu włączono dziewczynki w wieku 12–13 lat; 14–16 lat i 16–18 lat, u których określono stan zaszczepienia w poszczególnych przedziałach wiekowych odpowiednio na: 84,9% (12–13 lat); 73,2% (14–16 lat) i 44,8% w grupie 16–18 lat. Najlepsze wyniki uzyskano w grupie najmłodszej zaszczepionych

dziewcząt, stwierdzając mniejszą zapadalność na raka szyjki macicy o 87% i redukcję zapadalności na CIN3 o 97%. Wśród dziewczynek w wieku 14–16 lat zapadalność zmniejszyła się o 62% (rak szyjki macicy) i o 75% (CIN3), a w grupie 16–18 lat odpowiednio o 34% i 39% [8].

W większości krajów europejskich realizowane są programy szczepień przeciw HPV potwierdzające wysoką skuteczność szczepionek w zapobieganiu stanom przedrakowym i rakowi szyjki macicy. W Szkocji po wprowadzeniu w 2008 roku szczepień dziewcząt 12-13-letnich nie wykryto w okresie późniejszym żadnego przypadku raka szyjki macicy u kobiet, które były w pełni zaszczepione [33].

Lei i wsp. (21) stwierdzili zmniejszone o 51% ryzyko zachorowania na inwazyjnego raka szyjki macicy w grupie szwedzkich dziewcząt i kobiet pomiędzy 17. a 30. rokiem życia, które były zaszczepione szczepionką 4-walentną.

Szerokie programy powszechnych szczepień przeciw wirusom HPV realizowane są również w innych krajach skandynawskich.

Przedstawiona analiza dotyczyła 2029 kobiet w wieku 16–26 lat z Danii, Norwegii i Szwecji, które otrzymały szczepionkę 9-walentną (Gardasil 9). Skuteczność oceniano 12 lat od zaszczepienia jako odsetek zmniejszenia dysplazji dużego stopnia względem spodziewanych wyników w podobnej nieszczepionej grupie kobiet oraz utrzymywania się skuteczności szczepionki na poziomie powyżej 90%. Badania wykazały istotną ochronę szczepionki 9-walentnej przez okres przynajmniej 10 lat oraz całkowitą (choć nieistotną statystycznie) skuteczność przez okres 12 lat. Badania nie wykazały w analizowanym okresie obniżenia skuteczności szczepionki poniżej 90% [20].

Do 2019 roku niemal wszystkie kraje UE/EOG wprowadziły szczepienia dziewcząt przeciw HPV do krajowych programów szczepień. W kilkunastu krajach, uwzględniając niezbite argumenty naukowe, programy poszerzono również o szczepienie populacji chłopców w wieku 9–14 lat; przykładowo w Austrii od 2014 roku, w Szwajcarii od 2016 roku, w Belgii, Chorwacji, w Czechach, we Włoszech, w Serbii i Irlandii od 2017 roku, w Danii, w Finlandii, Niemczech, Słowacji, Holandii i Norwegii od 2018 roku, a w Wielkiej Brytanii od 2019 roku.

Część krajów przygotowuje się do wprowadzenia programów w najbliższym czasie.

Według platformy "our World in Date" w 2023 roku powszechne szczepienia przeciwko wirusowi HPV są prowadzone w 125 krajach na świecie i w większości są one w całości finansowane ze środków publicznych.

Realizacja programu szczepień w Polsce

W Polsce przez wiele lat nie było wystarczającej woli, pomimo utrzymujących się na wysokim poziomie wskaźników zachorowalności i umieralności kobiet na raka szyjki macicy, do wprowadzenia ogólnokrajowych, powszechnych szczepień młodzieży przeciwko wirusom HPV. Wynoszą one odpowiednio 12,3/100 000 kobiet i 6,2/100 000 kobiet. W 2020 roku stwierdzono 3862 nowe zachorowania i 2137 zgonów z powodu tego nowotworu.

Dotychczas szczepienia przeciwko wirusom HPV realizowane były w niewielkim stopniu przez samorządy poszczególnych powiatów i miały ograniczoną wyszczepialność ocenianą na około kilkanaście procent, chociaż w niektórych województwach oscylowała ona wokół wartości średnio 50%.

W ciągu 10 lat działalności zaobserwowano jednak wymierną korzyść w postaci około 180 000 zaszczepionych dziewcząt.

Sukcesem okazały się programy organizowane w latach 2010–2021 we Wrocławiu, w ramach których zaszczepiono ponad 75,2% nastolatków w wieku 13 lat. Jednak niepełna informacja o korzyściach płynących ze szczepień oraz o braku ciężkich zdarzeń niepożądanych lub też nieadekwatna praca edukacyjna spowodowały brak zainteresowania tym problemem ze strony społeczeństwa [29].

Biorąc pod uwagę korzyści wynikające ze szczepień w ramach programów społecznych realizowanych w ponad 130 krajach na świecie oraz uzyskiwane efekty profilaktyczne, Ministerstwo Zdrowia podjęło jedyną słuszną decyzję i przygotowało Powszechny Program Szczepień przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV), którego realizacja rozpoczęła się od 1 września 2024 roku zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lipca 2024 roku w sprawie wykazu zalecanych szczepień ochronnych zakup szczepionek został objęty finansowaniem przez ministra do spraw zdrowia [32].

Powszechny program szczepień przeciw HPV realizuje założenia i cele Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020–2030. Uzupełnia on bezpłatny Program Szczepień Ochronnych dla dzieci i młodzieży o nowy zakres ochrony przed rakiem szyjki macicy i innymi chorobami nowotworowymi związanymi z HPV. Program bazuje na światowych i europejskich rekomendacjach podkreślających bezpieczeństwo, skuteczność i korzyści wynikające z realizacji programów szczepień przeciw HPV. Dotychczasowe wyniki badań wskazują jednoznacznie na pozytywne efekty w zapobieganiu stanom przedrakowym, rakowi szyjki macicy i nowotworom innych narządów. Powyższe zagadnienia omówiono szerzej w poprzednich częściach pracy.

Szczepienia przeciw HPV są zalecanymi szczepieniami ochronnymi dla dziewcząt i chłopców po ukończeniu 9. roku życia aż do ukończenia 14. roku życia łącznie (w chwili podania pierwszej dawki) w schemacie dwudawkowym.

Rada Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowała ocenę skuteczności szczepionek przeciw HPV, zgodnie z którą dostępne w Polsce obie szczepionki przeciwko HPV są skuteczne w zapobieganiu nowotworom szyjki macicy i brak jest wiarygodnych dowodów na wyższość kliniczną którejkolwiek z nich.

W poprzednich częściach publikacji omówiono niektóre prace dotyczące efektów klinicznych wytypowanych szczepionek.

W programie stosowane są następujące szczepionki:

- Cervarix, dawka 0,5 ml (Glaxo Smith Kline Biologicals SA);
- Gardasil 9, dawka 0,5 ml (Merc Sharp of Dohme B.V.).

Obie szczepionki są podawane w schemacie dwudawkowym. Drugą dawkę podaje się między 6. a 12. miesiącem po podaniu pierwszej dawki. W programie nie przewiduje się podawania trzeciej dawki, niezależnie od okoliczności.

Podstawowym warunkiem kwalifikacji do szczepień jest dobry ogólny stan zdrowia, prawidłowa temperatura ciała, brak zaostrzeń chorób przewlekłych oraz na podstawie wywiadu – brak reakcji alergicznej na jakikolwiek składnik szczepionki lub po poprzedniej dawce szczepionki. Szczepienia dla osób biorących udział w programie są nieodpłatne i powinny być udokumentowane wpisem do elektronicznej Karty Szczepień dokonanej przez świadczeniodawcę.

Do realizacji szczepienia w ramach programu zobowiązane są zakłady podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) w całej Polsce, niezależnie od złożonej deklaracji wyboru lekarza POZ.

W kalendarzu szczepień dzieci i młodzieży na 2024 rok szczepienia przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) są tylko zalecane i bezpłatne dla grupy 12-13-latków, zarówno dziewczynek, jak i chłopców.

W pozostałych grupach wiekowych są one odpłatne lub częściowo refundowane [32].

Piśmiennictwo

1. Andrews N., Stowe J., Miller E. (2017) No increased risk of Guillain-Barre syndrome after human papiloma virus vaccine: a self-controlled case-series study in England. *Vaccine* 35(13): 1729–1732, doi:10.1016/j.vaccine.2017.01.076
2. American Society of Clinical Oncology (2020) Cervical cancer: risk factors <https://www.cancer.net/cancer-types/cervical-cancer/risk-factors>
3. Bidziński M., Dańska-Bidzińska A. (2021) Diagnostyka raka szyjki macicy u pacjentek z nieprawidłowym obrazem cytologii i stanem zapalnym. *Ginekolog Dypł* 5(23): 68–72.
4. Blomberg M., Dehlendorffe M., Kjaer S.K. (2013) Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: Nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis* 57: 929–934.
5. Chesson H.W., Dunne E.F., Hariri S. et al. (2014) The estimated life time probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis* 41(11): 660–664.
6. Christianson M.S., Wodi P., Taalat K., Halsey N. (2020) Primary ovarian insufficiency and human papilloma virus vaccines: a review of the current evidence. *Am J Obstet Gynecol* 222(3): 239–244.
7. Drolet M., Bernard E., Perez N. et al. (2019) HPV Vaccination Impact Study Group. Population – level impact and herd effectes following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta – analysis. *Lancet* 394(10197): 497–509, doi:10.1016/S0140-6736(19)30298-3

8. Falcaro M., Castanon A., Nidlela B. et al. (2021) The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incident: a register-based observational study. *Lancet* 398(10316): 2084–2092.
9. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. FDA news release. HPV vaccine: Gardasil 9 approved for use in women and men aged 27 through 45 years old. *Outbreak news today*. October 5, 2018.
10. Gidengil C., Goetz M.B., Newberry S. et al. (2021) Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: an updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 39(28): 3996–3716, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.079
11. Gotzsche P.C., Jorgansen K.J. (2022) EMA's mishandling of an investigation in to suspected serious neurological harms of HPV vaccines. *BMJ Evid Based Med* 27(1): 7–10, doi:10.1136/bmjebm-2020-111470
12. Guerra F.M., Rosella L.C, Dunn S. et al. (2016) Early impact of Ontario's human papillomavirus (HPV) vaccination program on anogenital warts (AGWS): a population – based assessment. *Vaccine* 4: 4678–4683.
13. Hairi S., Schuler M.S., Naleway A.L. et al. (2018) Human papillomavirus vaccine effectiveness against incident genital warts among female health – plan enrollees. United States. *Am J Epidemiol* 187(2): 298–305.
14. Herper D.M., de Mars L.R. (2017) HPV vaccines – review of the first decade. *Gynecol Oncol* 146(1): 196–204.
15. Herrero R., Gonzales P., Markowitz L.E. (2015) Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. *Lancet Oncol* 16(5): 206–216.
16. Huh W.K., Jaura E.A., Giuliano A.R. et al. (2017) Efficacy, immunogenicity and safety analyses of nine-valent human papilloma virus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 390(10108): 2143–2159.
17. Iit M., Brisson M., Portnoy A., Hutubessy R. (2014) Cost effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health* 2: 406–414.
18. Kilkenny M., Merlin K., Young R. et al. (1998) The prevalence of common skin conditions in Australian school students. *Br J Dermatol* 138(5): 840–845.
19. Kim J., Bell C., Sun M. et al. (2016) Effect of human papillomavirus vaccination on cervical cancer screening in Alberta. *Can Med Assoc J* 188: 281–288.
20. Kjaer S.K., Hetland Falkenthal E., Sundstrom K. et al. (2024) Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine: interim results after 12 years of follow-up in Scandinavian women. *Hum Vaccin Immunother* 20(1): 2377903, doi: 10.1080/21645515.2024.2377903
21. Lei J., Ploner A., Ellstrom K.M. et al. (2020) HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancers. *N Engl J Med* 383(14): 1340–1348.

22. Markowitz L.E., Harris S., Lin C. et al. (2013) Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2010. *J Infect Dis* 208(3): 112–119.
23. McQuillan G., Kruszon-Moran D., Markovitz L.E. et al. (2017) Prevalence of HPV in adults aged 18–69: United States 2011–2014. *NCHS Data Brief* 280: 1–8.
24. Meites E., Szilagyi P.G., Chesson H.W. (2019) Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 68(32): 698–702.
25. Miranda S., Chagnat C., Collin C. et al. (2017) Human papilloma virus vaccination and risk of autoimmune diseases: a large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine* 35(36): 4761–4768.
26. Moore K.A., Mehta V. (2015) The browning epidemic of HPV – positive oropharyngeal carcinoma: a clinic review for primary care providers. *J Am Board Fam Med* 28(4): 498–503.
27. Mościcki A.B., May Jonte J., Miller-Benningfield S., Hanson E. et al. (2010) The role of sexual behavior and HPV persistence in predicting repeated infections with New HPV types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19(8): 2055–2065.
28. Nowakowski A., de Souza S.C., Jach R. et al. (2015) HPV – type distribution and reproducibility of histological diagnosis in cervical neoplasia in Poland. *Pathol Oncol Res* 21(3): 703–711, doi:10.1007/s12253-014-9877-4
29. Nowakowski A., Jach R., Szenborn L. (2022) Rekomendacje w zakresie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego w Polsce. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Wakcynologii oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy w Zakresie Szczepień Profilaktycznych Przeciwko Zakażeniom Wirusami Brodawczaka Ludzkiego w Polsce. *Przeł Pediatr* 51(2): 9–20.
30. Nowakowski A.M., Kotarski J. (2011) Cervical cancer in Poland and in the World – in the light of incidence and mortality data. *Prze Epidemiol* 65(1): 75–79.
31. Niccolai L.M., Meek J.I., Brackney M. et al. (2017) Declines in human papillomavirus (HPV) – associated high-grade cervical lesions after introduction of HPV vaccines in Connecticut United States, 2008–2015. *Clin Infect Dis* 65: 884–889.
32. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lipca 2024 r. w sprawie wykazu zalecanych szczepień ochronnych (Dz.Urz.MZ POZ 52).

33. Palmer T.J., Kavanagh K., Cuschieri K. et al. (2024) Invasive cervical cancer incidence following bivalent human papillomavirus vaccination: a population-based observational study of age at immunization, dose and deprivation. *Natl Cancer Inst* 116(6): 857–865, doi: 10.1093/jnci/djad263
34. Phillips A., Patel C., Pillsbury A. et al. (2018) Safety of human papillomavirus vaccines: an updated review. *Drug Saf* 41(4): 329–346.
35. Robinson C.L., Bernstein H., Poehling K. et al. (2020) Advisory Committee of immunisation practices recommended immunisation schedule for children and adolescent aged 18 years – United States. 2020 MMWR Morb Mortal Wkly Rep 69(5): 130–132.
36. Sabeena S., Bhat P., Kamath V. et al. (2017) Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *J Obstet Gynecol Res* 43(3): 429–435.
37. Satish N., Wang X., Yuan Y. (2014) Human Papillomavirus (HPV) – associated oral cancers and treatment strategies. *J Dent Res* 93(7): 29–36.
38. Scheller N.M., Pasternak B., Molgaard-Nilsen D. et al. (2017) Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy. *N England J Med* 376(13): 1223–1243, doi:10.1056/NEJMoa1612296
39. Schmuhl N.B., Mooney K.E., Zhang X. et al. (2020) No association between HPV vaccination and infertility in U.S. females 18–33 years old. *Vaccine* 38(24): 4038–4043.
40. Shin J.O., Son J.H., Lee J. et al. (2022) Nonavalent human papillomavirus vaccine for the treatment of multiple recalcitrant warts: an open-label study. *J Am Acad Dermatol* 86(4): 940–941, doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.074. PMID: 33785384
41. Stanley M. (2019) HPV vaccines: alternative dosage & schedules. *Expert Res Vaccines* 18(12): 1309–1316, doi: 10.1080/14760584.2019.1704261
42. Tatang C., Arredondo Bisoso T., Bergamasco A. et al. (2022) Human papilloma virus vaccination and premature ovarian failure: a disproportionality analysis using the vaccine adverse event reporting system. *Drugs Real World Outcomes* 9(1): 79–90, doi:10.1007/s 40801-021-00271-6
43. Tsydenova I.A., Ibragimova M.K., Tsygamov M.M. et al. (2023) Human papillomavirus and prostate cancer: systematic review and metaanalysis. *Sci Rep.* 13(1):16597.doi.10.1038/s41598-023-43767-7
44. U.S. Food and Drug Administration: sBLA clinical review memorandum, www.fda.gov/media/139433/download (dostęp: 12.03.2021).
45. U.S. Preventive Services Task Force: Oral cancer: Screening, <https://uspreventiveservicestaskforce.org/usptf/recommendation/oral-cancer-screening> (dostęp: 02.09.2020).

The role of human papillomaviruses (HPV) in the development of cervical cancers. Do preventive vaccinations against HPV actually reduce the risk of this cancer?

Streszczenie. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego jest najczęstszą infekcją przenoszoną drogą płciową. Kilkaset milionów ludzi rocznie ulega zakażeniu tym wirusem. Aktualnie uważa się, że do powstania stanów przedrakowych i raka szyjki macicy konieczne jest przetrwać zakażenie wirusami wysokiego ryzyka onkologicznego, które stwierdza się w ponad 90% przypadków raka szyjki macicy i w ponad 80% raków jamy ustnej i krtani, odbytu, stercza oraz prącia. Brodawki i kłykciny narządów płciowych spowodowane są wirusami niskoonkogennymi. Przeprowadzone w wielu krajach programy szczepień ochronnych wykazały znaczną redukcję śródnamłonkowych zmian na szyjce macicy i w konsekwencji zmniejszenie zachorowalności i umieralności na raka szyjki macicy. W różnych programach profilaktycznych stosuje się trzy szczepionki: dwuwalentną (Cervarix), czterowalentną (Gardasil 4) oraz dziewięciowalentną (Gardasil 9). Analiza zachorowalności na raka szyjki macicy w grupie kobiet zaszczepionych i kobiet niezaszczepionych wykazała w tej pierwszej istotnie mniej zachorowań. Realizacja w Polsce programu szczepień przeciwko HPV od 1 września 2024 roku jest doniosłym wydarzeniem mogącym wpłynąć na poprawę stanu zdrowotnego społeczeństwa. Obecnie w ponad 130 państwach prowadzone są powszechne programy szczepień dla dziewcząt i chłopców w wieku 12–13 lat. Dwudawkowy schemat szczepień z przerwą 6–12 miesięcy pomiędzy iniekcjami jest optymalnym systemem postępowania. Szczepienia przeciwko HPV są bezpieczne i rekomendowane dla osób do 45. roku życia.

Słowa kluczowe: wirus brodawczaka ludzkiego, szczepienia przeciw HPV, narodowe programy szczepień, bezpieczeństwo szczepień

Abstract. Human papillomavirus infections are the most common sexually transmitted infections. It is estimated that several hundred million people are infected with these viruses each year. It is currently believed that the development of precancerous conditions and cervical cancer requires persistent infection with high-risk oncological viruses, which are found in over 90% of cervical cancer cases and in over 80% of oral cavity cancers, pharynx and larynx, anus, prostate and penis. Genital warts and condyles are caused by low-oncogenic viruses. Vaccination programs conducted in many countries have shown a significant reduction in cervical intraepithelial lesions and as a consequence, a reduction of morbidity and mortality of cervical cancer. Three preventive vaccines are used in various programs: bivalent (Cervarix), quadrivalent (Gardasil 4) and nine-valent (Gardasil 9). Analysis of morbidity of cervical cancer in the group of vaccinated and unvaccinated women showed significantly fewer cases in the former group. The implementation of the HPV vaccination program in Poland as of September 1, 2024 is a significant event that may improve the health in the society. Currently, more than 130 countries have national vaccination program for girls and boys aged 12–13 years. A two-dose vaccination schedule with a 6–12 month break between injections is the optimal approach. HPV vaccinations are safe and recommended for people up to 45 years of age.

Key words: human papillomavirus, vaccination against human papillomavirus, national HPV vaccination program, safety of HPV vaccines

Zastosowanie robotów w leczeniu operacyjnym – rys historyczny i czasy współczesne

Paweł Sadlecki

Wstęp

Zastosowanie robotów w leczeniu operacyjnym to bardzo dynamiczny proces, który charakteryzuje się niezwykle interesującą historią. Już około 3000 lat p.n.e. starożytni Egipcjanie budowali zegary wodne, które były wyposażone w miniaturowe figurki ludzkie uderzające w dzwony w regularnych odstępach czasu. Około 400 roku p.n.e. Archytas z Tarentu, genialny wynalazca systemów bloczków i śrub, zaprojektował drewnianego gołębia, który zadziwił umiejętnością lotu. W dwunastym wieku n.e. Ismail al-Jazari, uznawany za „ojca robotyki” i inżynierii nowożytnej, napisał *The Book of Knowledge of Ingenious Mechanical Devices*, w której opisał 50 maszyn oraz instrukcje ich budowy. W kolejnych stuleciach zaobserwowano gwałtowny rozwój niezwykle pomysłowych maszyn automatycznych, co zapoczątkowało stosunkowo bogaty okres wynalazków robotowych, który osiągnął swój szczyt w XV wieku dzięki Leonardo da Vinci, który zachwycił świat licznymi projektami, wśród których można znaleźć również maszyny działające automatycznie. Choć wiele projektów da Vinci pozostało niedokończonych, niewątpliwie wyprzedzały swoją epokę i od tamtej pory stanowią inspirację dla współczesnych robotów wykorzystywanych w takich dziedzinach, jak medycyna i astronomia [1].

Termin „robot” został wymyślony przez Josefa Čapka w 1921 roku; Čapek był czeskim dramaturgiem. Jego sztuka *R.U.R. – Rossumovi Univerzální Roboti (Uniwersalne Roboty Rossuma)* po raz pierwszy zdefiniowała pojęcie „roboty”. Pochodzące od czeskiego słowa robot, oznaczającego przymusową pracę lub zajęcie, słowo to szybko uległo zniekształceniu, aby oznaczać docelowo powtarzalne zadanie wykonywane przez maszynę, zazwyczaj z niewielkim lub wręcz żadnym udziałem sztucznej inteligencji. W sztuce roboty, które początkowo wykonywały monotonne zadania dla swoich ludzkich właścicieli, w końcu próbują zrzucić jarzmo poddaństwa i przejąć kontrolę nad własnym losem. Dramat doczekał się adaptacji telewizyjnej jeszcze przed II wojną światową, czyniąc go prawdopodobnie pierwszym w historii telewizyjnym programem z gatunku science-fiction. 11 lutego 1938 roku brytyjska stacja BBC wyemitowała 35-minutowy teatr telewizji na podstawie sztuki Čapka, wyprzedając osławione słuchowisko radiowe Orsona Wellesa *Wojna światów* o kilka miesięcy [12].

Wsparcie komputerowe, robotyka, automatyzacja i rzeczywistość wirtualna to stosunkowo nowe koncepcje, które ostatnio znalazły zastosowanie również w opiece zdrowotnej. Zastosowanie robotów w chirurgii datuje się na około 35 lat wstecz, a ich rozwój znacząco przyspieszył w ostatnich dwóch dekadach dzięki postępowi technologicznemu. Mimo krótkiej historii w chirurgii, technologia robotowa już udowodniła swoje zalety, takie jak lepsza wizualizacja, większa precyzja i zwinność podczas przeprowadzania zabiegów małoinwazyjnych. Celem opracowania jest przedstawienie historii i ewolucji chirurgii robotowej w ostatnich latach oraz zaprezentowanie jej perspektyw na przyszłość.

Podstawy

Pomysł skonstruowania automatycznej maszyny zdolnej do wykonywania zadań zazwyczaj realizowanych przez ludzkie ręce w niebezpiecznym i szkodliwym środowisku jest dość stary. Pierwsza próba została podjęta w Stanach Zjednoczonych przez Raymonda Goertza w 1951 roku na potrzeby Komisji Energii Atomowej, gdy zaprojektowano zdalnie sterowane ramię mechaniczne do manipulowania niebezpiecznymi substancjami radioaktywnymi [5]. Kolejne zadanie zostało zrealizowane niemal dekadę później, przez Josepha Engelbergera i Georga Devola, którzy opracowali dla firmy General Motors pierwszy przemysłowy robot Unimate® [13]. Te znaczące osiągnięcia otworzyły drogę do integracji robotyki w różnych dziedzinach przemysłu na całym świecie.

W odniesieniu do zastosowań chirurgicznych początkowa koncepcja robotyki sięga lat sześćdziesiątych, a wywodzi się z wojska. W trakcie działań wojennych często dochodzi do sytuacji, w których dostęp do miejsca konfliktu jest trudny i niewskazany, co skutkuje brakiem odpowiedniej opieki medycznej. Wstrząs krwotoczny i urazy wielonarządowe są najczęstszymi przyczynami zgonów w walce, dlatego dla wojska kluczowe było szybkie zapewnienie specjalistycznej opieki chirurgicznej polegającej na zastosowaniu chirurgii ratunkowej. Zamiast transportować rannych żołnierzy do najbliższego szpitala należało – w myśl nowej koncepcji – przenieść salę operacyjną do najbliższej jednostki wsparcia, co umożliwiłoby szybszą interwencję. W tym celu w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku testowano system MEDFAST (*Medical Emergency Forward Area Surgical Telepresence*), który składał się z transportera opancerzonego piechoty M577A wyposażonego w salę operacyjną RSU (*Remote Surgical Unit*) oraz ze stanowiska chirurgicznego TSW (*Telepresence Surgeon's Workstation*) zainstalowanego w drugiej linii, gdzie w bezpiecznych warunkach chirurg mógł zdalnie przeprowadzać operacje ratunkowe [20].

Kolejnym ważnym czynnikiem, który przyczynił się do rozwoju robotyki i operacji zdalnych, był wyścig kosmiczny. W 1957 roku radziecki międzykontynentalny pocisk balistyczny R-7 wyniósł na orbitę Sputnik, pierwszego sztucznego satelitę, i pierwsze obiekty skonstruowane przez człowieka w przestrzeni

kosmicznej. Rok później Stany Zjednoczone wystrzeliły własnego satelitę i stworzyły agencję NASA, federalną instytucję poświęconą eksploracji kosmosu. Podobnie jak w strefach wojennych przestrzeń kosmiczna jest środowiskiem nieprzyjaznym, w którym obecność człowieka wymaga specjalnego przygotowania i zabezpieczenia związanego z ogromnym nakładem środków finansowych i przygotowań. Potrzeba manipulacji precyzyjnymi instrumentami na odległość doprowadziła do zaangażowania sektorów prywatnego i publicznego w rozwój technologii w tej dziedzinie. Jaron Lanier był osobą, która ukuła termin „wirtualna rzeczywistość” i opracowała oraz wdrożyła projekt noszonego na głowie wyświetlacza HMD (*Head Mounted Display*) [21]. Kolejną innowacją Laniera był interfejs technologiczny, umożliwiający użytkownikowi interakcję i kontrolowanie obrazów w środowisku wirtualnej rzeczywistości VR (*Virtual Reality*). Służyła do tego DataGlove firmy VPL, Inc., narzędzie w kształcie rękawicy do interakcji za pomocą gestów dłoni. DataGlove mogła mierzyć pozycję i orientację dłoni oraz zapewniać użytkownikowi informację zwrotną dotykową dzięki serii optycznych czujników zginania, giętkich elementów piezoceramicznych i niskoczęstotliwościowych pól magnetycznych [22]. Do 1987 roku szczytem możliwości VR było użycie HMD i interakcja z obrazami generowanymi komputerowo w środowisku wirtualnym. Połączenie VR i robotyki doprowadziło do realizacji idei zdalnego przekazywania gestów, dokonał tego Scott Fischer, jeden z pionierów VR. Rozwinął on pierwsze narzędzie HMD, które pozwalało użytkownikowi zanurzyć się w trójwymiarowym środowisku wirtualnym, podczas gdy inżynier Phil Green opracował system zdalnej manipulacji robotowej do mikrokirurgii w Stanford Research Institute. Obie koncepcje, zdalnego przekazywania gestów i zdalnej kontroli ramion robota, były kluczowe dla rozwoju zdalnych operacji chirurgicznych.

Początki

Pierwszym narzędziem, które zostało użyte w praktyce, była PUMA 200 (*Programmable Universal Machine for Assembly*). To robot do przeprowadzenia biopsji neurochirurgicznych, pierwsze biopsje z udziałem żywego pacjenta zostały z sukcesem przeprowadzone w 1985 roku. Kwoh i współpracownicy użyli systemu robotowego PUMA 560 do przeprowadzania biopsji neurochirurgicznych z większą precyzją – czyli w chirurgii stereotaktycznej mózgu [11]. Ten sam system został później użyty przez Daviesa i innych do wykonania przezcewkowej resekcji stercza (TURP) – co stało się prekursorem PROBOT-a. PROBOT został opracowany przez Integrated Surgical Supplies Ltd. Zaprojektowano go specjalnie do wykonywania TURP, umożliwiając sterowanie obracającym się ostrzem w celu przeprowadzenia resekcji stercza [2].

W 1992 roku opracowano system Robodoc® Surgical System (Curexo Technology, Fremont, CA, USA), który stał się pierwszym systemem robotowym użytym w chirurgii ortopedycznej. To aktywny, autonomiczny system,

który umożliwił chirurgowi przeprowadzenie bezcementowej całkowitej artroplastyki biodra. Jednakże wprowadzenie tej technologii było ograniczone ze względu na jej złożoność oraz wydłużony czas trwania operacji. Kolejnym systemem ortopedycznym, podobnym do Robodoc®, był CASPAR (Ortho-Maquet/URS, Schwerin, Niemcy), wykorzystywany w artroplastyce biodra i kolana. Następny system – PAKY – umożliwił przezskórne uzyskanie dostępu do nerki w celu usunięcia kamieni nerkowych. Żaden z wymienionych powyżej systemów nie został jednakże zaprojektowany z myślą o procedurach laparoskopowych w obrębie jamy otrzewnej [12].

Pierwszy robot chirurgiczny tego typu został opracowany pod koniec lat osiemdziesiątych przez wspomnianego wyżej Phila Greena ze Stanford Research Institute (SRI, później SRI International). Phil Green połączył technologie trójwymiarowej wizualizacji (opracowanej przez NASA w latach sześćdziesiątych) oraz zdalnego sterowania narzędziami robota [15]. Pierwszy prototyp (SRI Green Telepresence) składał się z dwóch części: stacji roboczej chirurga (TSW) i zdalnej jednostki chirurgicznej (RSU). TSW była wyposażona w stereoskopowy monitor wideo oraz manipulatory instrumentów chirurgicznych, które przekazywały ruchy rąk do RSU. RSU miała wymienne końcówki narzędzi oraz parę stereograficznych kamer wideo śledzących wzrok chirurga operatora. W czerwcu 1993 roku system chirurgiczny został zaprezentowany podczas ćwiczeń w Fort Gordon w USA. Rok później, w październiku 1994 roku, pełny system został zaprezentowany na dorocznej konwencji Armii USA [7].

W latach dziewięćdziesiątych dzięki wysiłkom naukowców nastąpiła zmiana paradygmatu w robotyce poprzez wprowadzenie koncepcję Master-Slave, czyli zdalnej kontroli ruchów robota przez operatora działającego w stanowisku sterującym. W 1990 roku firma Computer Motion, wspierana przez agencję DARPA (*Defense Advanced Research Projects Agency*) opracowała ramię robota do zastosowania endoskopowego, nazwane AESOP® (*Automated Endoscopic System for Optimal Positioning*). Pierwszy model – AESOP 1000, zatwierdzony w 1994 roku, był kontrolowany z użyciem pedałów. Tymczasem w 1996 roku opracowano AESOP 2000, w którym kontrola za pomocą pedałów została zastąpiona systemem sterowania głosowego. Pozwalało to na kontrolę endoskopu przez operatora za pomocą głosu i wyeliminowało konieczność obecności asysty. Następnie platforma AESOP ewoluowała, oferując większą liczbę stopni swobody oraz ulepszone funkcje sterowania głosowego w wersji AESOP HR [10]. W 1998 roku firma Computer Motion wprowadziła system ZEUS z ramionami i instrumentami chirurgicznymi zdalnie kontrolowanymi przez chirurga. System ZEUS składał się z trzech ramion przymocowanych do stołu operacyjnego: jednego ramienia AESOP kontrolującego endoskop oraz dwóch ramion chirurgicznych o czterech stopniach swobody. W 1998 roku system ZEUS został użyty po raz pierwszy w Cleveland Clinic do operacji zespolenia jajowodu. Rok później w Kanadzie przeprowadzono operację przeszczepu tętnicy wieńcowej [3].

W 2001 roku odbył się przełomowy krok w chirurgii w asyście robota – Operacja Lindberg. Jej nazwa nawiązuje do pioniera lotów transatlantycznych Charlesa Lindberga. Operacja Lindberg polegała na przeprowadzeniu operacji robotowej za pomocą systemu ZEUS i systemu telewspółpracy SOCRATES, pozwalającego chirurgowi na zdalne sterowanie ramieniem robota na odległość. Zakończoną pełnym sukcesem operację cholecystektomii wykonał obecny w Nowym Jorku profesor Jacques Marescaux, pacjent znajdował się w klinice w Strasburgu we Francji [14].

W 1995 roku w Kalifornii Frederick H. Moll i Robert Younge założyli firmę Intuitive Surgical, która opracowała pierwsze robotowe systemy chirurgiczne, w tym system Lenny (od Leonardo). Kolejna generacja – Mona – powstała w 1997 roku i była pierwszym systemem robotowym użytym w próbach przeprowadzanych przy udziale ludzi – pacjentów. Pierwszą operacją wykonaną za pomocą robota Mona było usunięcie pęcherzyka żółciowego wykonane w 1997 roku przez doktora Jacquesa Himpensa, chirurga bariatrę w Szpitalu Saint-Blasium w Dendermonde w Belgii [8]. Kolejnym przełomowym krokiem w rozwoju było opracowanie w 1998 roku platformy robotowej trzeciej generacji: da Vinci®. Platforma da Vinci® charakteryzowała się wprowadzeniem innowacyjnego systemu ramion robotowych z systemem EndoWrist®, umożliwiającego uzyskanie sześciu stopni swobody w poruszaniu narzędziem chirurgicznym. Platforma da Vinci® trzeciej generacji pozwoliła na wykonanie złożonych małoinwazyjnych operacji kardiochirurgicznych w Heart Center w Lipsku. Kardiochirurdzy za pomocą robota wykonali równocześnie wszczępienie zastawek serca oraz by-pass naczyń wieńcowych [18]. Technologia EndoWrist® zrewolucjonizowała możliwości, które oferuje chirurgia robotowa, i sprawiła, że do wykorzystania robotów w leczeniu operacyjnym przekonały się całe rzesze nowych adeptów chirurgii. W 2000 roku robot da Vinci® otrzymał aprobatę FDA do procedur laparoskopowych, stając się pierwszym robotem chirurgicznym powszechnie stosowanym w operacjach chirurgicznych w Stanach Zjednoczonych.

Czasy współczesne

Wykorzystanie robotów w chirurgii przeszło ogromny postęp w stosunkowo krótkim czasie, przynosząc korzyści zarówno pacjentom, jak i chirurgom – operatorom. Pacjenci mogą liczyć na skrócenie czasu hospitalizacji, zmniejszenie ryzyka powikłań oraz mniej widoczne blizny w porównaniu ze skutkami zabiegu wykonanego za pomocą metody tradycyjnej. Z kolei dla chirurga systemy robotowe wprowadzają ergonomiczną konsolę pozwalającą na operowanie w pozycji siedzącej, sterowanie joystickami niwelującymi efekt przechyłu w narzędziach laparoskopowych oraz okulary 3D, które wyświetlają powiększony obraz pola operacyjnego. Kolejnym przykładem inżynierii w medycynie jest integracja urządzeń haptycznych, które odbierają informacje od sensorów i przekazują je do chirurga, umożliwiając precyzyjne manipulowanie tkankami. Osiąga się to dzięki

sensorom momentu obrotowego i siły umieszczonym na końcówkach instrumentów, które przekazują informacje o sile chwytu operatorowi. W miarę jak chirurgia ogólna zmierza w kierunku procedur mniej inwazyjnych, wzrasta rola procedur laparoskopowych i robotowych. Laparoscopia przyczyniła się do istotnego skrócenia czasu hospitalizacji i zmniejszenia odsetka powikłań, szczególnie w grupach wysokiego ryzyka. Z kolei rozwój systemów chirurgii robotowej pozwala przezwyciężyć ograniczenia narzucone przez laparoskopię. Chirurgia wspomagana robotowo (RAS) stała się sposobem na integrację nowoczesnych technologii z minimalnie inwazyjną chirurgią tradycyjną. Porównanie robotów chirurgicznych opisanych poniżej przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Porównanie robotów chirurgicznych

System	Da Vinci® 5	Versius Plus®	Hugo™ RAS	Senhance®	Avatera®
Producent	Intuitive Surgical, USA	CMR Surgical, UK	Medtronic, USA	TransEnterix, USA	Avateramedical, Germany
Liczba jednostek	1 + 4 ramiona	do 4 niezależnych jednostek	do 4 niezależnych jednostek	do 3 niezależnych jednostek	1 + 4 ramiona
Typ konsoli	zamknięta	otwarta	otwarta	otwarta	zamknięta
Obrazowanie 3D	tak, konsola	tak, okulary polaryzacyjne	tak, okulary polaryzacyjne, system śledzenia wzroku	tak, okulary polaryzacyjne, system śledzenia wzroku	tak, konsola
Haptyka	tak	tak	tak	tak	tak
Średnica narzędzi	8 mm	5 mm	8 mm	3 mm, 5 mm	5 mm
Obrazowanie IR ICG	tak	tak	nie	tak	nie

Źródło: opracowanie własne.

Od roku 2000 da Vinci® dominuje na rynku systemów robotowych w chirurgii, wdrożenia systemu obserwuje się w różnych dziedzinach chirurgicznych, w tym kardiochirurgii, chirurgii ogólnej, ginekologicznej i urologicznej. Robot da Vinci® firmy Intuitive Surgical, USA składa się z trzech głównych elementów: kolumny chirurgicznej z czterema ramionami robota, konsoli operatora i wieży chirurgicznej. Ramiona mocowane są do trokarów wprowadzonych do ciała pacjenta, a następnie dokowane z dedykowanymi narzędziami chirurgicznymi. Konsola typu zamkniętego pozwala chirurgowi na dokładne sterowanie narzędziami za pomocą manipulatorów typu pęsetowego, a także manipulatorów nożnych do aktywacji diatermii chirurgicznej oraz sterowania kamerą i sprzęgłem. Wieża chirurgiczna zawiera tor wizyjny z kamerą, optyką i źródłem światła oraz generatorem diatermii do cięcia i koagulacji tkanek [6]. System da Vinci®, Intuitive Surgical przedstawiono na rysunku 1.



Rys. 1. System da Vinci® piątej generacji (materiały firmy Intuitive Surgical, <https://www.intuitive.com/>)

System Versius® firmy Cambridge Medical Robotics Ltd., UK to modułowy robot chirurgiczny stosowany w chirurgii ginekologicznej, urologicznej oraz jelit. Modułowa budowa pozwala na elastyczne rozmieszczenie w sali operacyjnej, a różne ramiona robota obsługują narzędzia takie, jak nożyczki, elektrody diatermiczne, graspery i imadła. Konsola typu otwartego pozwala chirurgowi na kontrolowanie ramion robota za pomocą kontrolerów ręcznych umożliwiających również aktywację diatermii. System korzysta z narzędzi średnicy 5 mm, ramiona robotyczne pozwalają na uzyskanie siedmiu stopni swobody. System pozwala na obserwację pola operacyjnego w technologii 3D-HD, otwarta konsola pozwala na bardzo dobry kontakt z zespołem operacyjnym [17]. System Versius®, CMR Surgical przedstawiono na rysunku 2.



Rys. 2. System Versius (materiały firmy Versius CMR Surgical, <https://cmrsurgical.com/>)

Kolejny modułowy system robotowy to Hugo RAS firmy Medtronic, Minneapolis, MN, USA. System jest wyposażony w konsolę otwartą z ręcznymi manipulatorami typu „pistoletowego” oraz pedały do sterowania kamerą, źródłem energii i rezerwowym ramieniem. W skład systemu wchodzi cztery jednostki przyłóżkowe, każda zawierająca sześć połączeń zapewniających odpowiedni zasięg ruchu narzędzi chirurgicznych. System wymaga zastosowania dedykowanych okularów 3D pozwalających na śledzenie ruchów głowy operatora i modyfikowanie położenia kamery [16]. System Hugo™ RAS, Medtronic przedstawiono na rysunku 3.



Rys. 3. System Hugo Ras™ (materiały firmy Medtronic, <https://europe.medtronic.com/>)

System Senhance firmy TransEnterix, Morrisville, NC, USA (obecnie Asensus Surgical, Inc.) to otwarta konsola operatora oraz cztery niezależne jednostki przyłóżkowe z ramionami robotowymi oraz technologią śledzenia ruchu oczu chirurga, co pozwala na sterowanie obrazem poprzez patrzenie na punkt w polu operacyjnym. System oferuje haptyczne sprzężenie zwrotne i jest kompatybilny ze standardowymi trokami laparoskopowymi, co pozwala na szybką konwersję do laparoskopii w sytuacjach awaryjnych [19]. System Senhance®, TransEnterix przedstawiono na rysunku 4.



Rys. 4. System Senhance® (materiały firmy TransEnterix – obecnie Asensus Surgical, Inc., <https://www.asensus.com/>)

Opracowany w Jenie, Niemcy system Avatera® zgodę na użytkowanie w Europie uzyskał w 2019 roku, wykorzystywany jest głównie do małoinwazyjnych operacji ginekologicznych i urologicznych. Składa się z jednostki robotowej z trzema ramionami wykorzystującymi narzędzia średnicy 5 mm, dodatkowe ramię porusza 10 mm optyką endoskopową. Wszystkie ramiona oferują siedem stopni swobody i są kontrolowane przez operatora siedzącego przy otwartej konsoli. Urządzenie zapewnia obrazowanie 3D full HD, otwarta konsola pozwala na dobrą komunikację z pozostałymi członkami zespołu operacyjnego [4]. System Avatera®, Avateramedical przedstawiono na rysunku 5.



Rys. 5. System Avatera® (materiały firmy Avateramedical, <https://avatera.eu/en/avatera-system>)

Chirurgia robotowa w Polsce

Według danych zawartych w najnowszym raporcie firmy Modern Healthcare Institute chirurgia w asyście robotów rozwija się w Polsce bardzo dynamicznie. Zgodnie z dokumentem zawierającym informacje dotyczące operacji w 2023 roku liczba systemów robotowych wykorzystywanych przez polskie szpitale uległa niemal podwojeniu, a liczba zabiegów wykonanych w asyście robotów wzrosła ponad dwukrotnie. Oprócz intensywnego wdrażania systemów chirurgii ogólnej (da Vinci®, Versius®) szybko rośnie również liczba szpitali wykorzystujących specjalistyczne systemy robotowe w ortopedii oraz neurochirurgii. W asyście robotów ogólnochirurgicznych (da Vinci®, Versius®, Senhance®) wykonano w 2023 roku w Polsce ponad 10,1 tysięcy operacji, spośród których większość (69%) stanowiły nadal zabiegi prostatektomii. Ponad 12% operacji robotowych stanowiły procedury ginekologiczne, głównie były to histerektomie wykonywane z powodu raka błony

śluzowej macicy, a ponad 8% stanowiły operacje raka jelita grubego i odbytnicy. Zabiegi z wykorzystaniem robota da Vinci® w 2023 roku przeprowadzano w 45 szpitalach, systemu Versius® używało 13 szpitali, a jeden szpital pracował na systemie Senhance® [9].

Przyszłość

Ewolucja i przyszłość technologii robotowej prawdopodobnie będzie opierać się na udoskonalaniu sprzętu i jego oprogramowania. Chirurgia wspomagana robotem jest obecnie stosowana we wszystkich dyscyplinach chirurgicznych. Postęp technologiczny dąży obecnie do zmniejszenia rozmiaru instrumentów i jednostek robota, łatwiejszego i szybszego dokowania, automatycznej wymiany instrumentów; technologia sprzężenia zwrotnego tkanek, integracja z obrazami radiologicznymi i sztuczna inteligencja są w perspektywie. Na rynku robotów chirurgicznych można zaobserwować kilka kluczowych trendów. Pierwszym z nich jest dążenie do obniżania kosztów zakupu i eksploatacji tych systemów. Producenci nowych platform nie tylko oferują atrakcyjne ceny, lecz także projektują swoje urządzenia tak, aby maksymalnie wykorzystać już istniejące w szpitalach zasoby sprzętu medycznego. W efekcie wiele nowych systemów robotowych jest kompatybilnych z torami wizyjnymi oraz generatorami diatermicznymi stosowanymi w laparoskopii i pozwala na wykorzystanie prostszych i tańszych narzędzi laparoskopowych. Kolejny trend dotyczy konstrukcji platform robotowych oraz sposobu sterowania nimi przez chirurga. Intuitive Surgical opracowało standard budowy konsoli chirurgicznej, który obecnie dominuje na rynku. System ten opiera się na ręcznych manipulatorach przypominających pęsety do sterowania narzędziami robota oraz manipulatorach nożnych do obsługi kamery, sprzęgła i sterowania diatermią. Większość nowych producentów wprowadza identyczny układ konsoli w swoich urządzeniach, stosując jedynie niewielkie modyfikacje. Głównym protagonistą w technologii robotów chirurgicznych ciągle pozostaje firma Intuitive Surgical, ale pomimo swojej hegemonii i dominacji ewolucja chirurgii robotycznej jest daleka od zakończenia. Na horyzoncie pojawiają się potencjalni konkurenci, którzy są w stanie poszerzyć granice zastosowania robotów chirurgicznych w medycynie [9].

Podsumowanie

Podsumowując, liczba nowych platform wspomagających zabiegi chirurgiczne w asyście robotów stale rośnie, wspierana przez dynamiczny rozwój rynku. Twórcy systemów intensywnie wdrażają nowe technologie, aby udoskonalić możliwości dotychczasowych rozwiązań. Wzrost konwersji z konwencjonalnych metod chirurgicznych na operacje wspomagane robotycznie stanowi pozytywny sygnał dla chirurgów planujących wdrożenie tej technologii w swojej praktyce. Choć potrzebne są dalsze badania oceniające mocne i słabe strony wykorzystania robotyki w sali operacyjnej, wstępne dane wskazują, że platformy

robotowe mogą zapewnić porównywalne wyniki w stosunku do konwencjonalnych procedur. Ostatnie trzy dekady, począwszy od pierwszej operacji człowieka wykonanej z wykorzystaniem robota, były kluczowe dla rozwoju koncepcji platformy typu Master-Slave. Pomimo niezaprzeczalnych zalet technicznych i istotnych korzyści klinicznych chirurgii robotowej jej pełne wdrożenie do codziennej praktyki klinicznej będzie wymagało publikacji randomizowanych badań klinicznych, które wykażą istotne korzyści kliniczne.

Dokowanie ramion robota Versius CMR Surgical – aby obejrzeć film zeskanuj kod QR.



Versius CMR Surgical. Operator za konsolą – aby obejrzeć film zeskanuj kod QR.



Versius CMR Surgical. Praca ramion robotycznych – aby obejrzeć film zeskanuj kod QR.



Piśmiennictwo

1. Brassetti A., Ragusa A., Tedesco F., Prata F., Cacciatore L., Iannuzzi A., Bove A.M., Anceschi U., Proietti F., D'Annunzio S., Flammia R.S., Chiacchio G., Ferriero M., Guaglianone S., Mastroianni R., Misuraca L., Tuderti G., Simone G. (2023) Robotic surgery in urology: history from PROBOT® to HUGO™. *Sensors (Basel)* 23(16): 7104, doi: 10.3390/s23167104. PMID: 37631641; PMCID: PMC 10458477.
2. Davies B.L., Hibberd R.D., Ng W.S., Timoney A.G., Wickham J.E. (1991) The development of a surgeon robot for prostatectomies. *Proc Inst Mech Eng H* 205(1): 35-38, doi: 10.1243/PIME_PROC_1991_205_259_02. PMID: 1670073.
3. Falcone T., Goldberg J., Garcia-Ruiz A., Margossian H., Stevens L. (1999) Full robotic assistance for laparoscopic tubal anastomosis: a case report. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 9(1): 107-113, doi: 10.1089/lap.1999.9.107. PMID: 10194702.
4. Gkeka K., Tsaturyan A., Faitatziadis S., Peteinaris A., Anaplioti E., Pagonis K., Vagionis A., Tatanis V., Vrettos T., Kallidonis P., Liatsikos E. (2023) Robot-assisted radical nephrectomy using the novel Avatera Robotic Surgical System: a feasibility study in a porcine model. *J Endourol* 37(3): 273-278, doi: 10.1089/end.2022.0596. PMID: 36274228.
5. Goertz R.C. (1952) Fundamentals of general purpose remote manipulators. *Nucleonics* 001: 36-42.
6. Gosrisirikul C., Don Chang K., Raheem A.A., Rha K.H. (2018) New era of robotic surgical systems. *Asian J Endosc Surg* 11(4): 291-299, doi: 10.1111/ases.12660. PMID: 30306719.
7. Green P.S., Hill J.W., Jensen J.F., Shah A. (1995) Telepresence surgery. *IEEE Eng Med Biol.*
8. Himpens J., Leman G., Cadiere G.B. (1998) Telesurgical laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 12(8): 1091, doi: 10.1007/s004649900788. PMID: 9685550.
9. Jakubiak K., Sujecki D. (2024) *Chirurgia robotowa*. Warszawa: Modern Healthcare Institute ISBN: 978-83-97-011-762.
10. Kavoussi L.R., Moore R.G., Adams J.B., Partin A.W. (1995) Comparison of robotic versus human laparoscopic camera control. *J Urol* 154(6): 2134-2136. Erratum in: *J Urol* (1997) 158(4): 1530. PMID: 7500476.
11. Kwoh Y.S., Hou J., Jonckheere E.A., Hayati S. (1988) A robot with improved absolute positioning accuracy for CT guided stereotactic brain surgery. *IEEE Trans Biomed Eng* 35(2): 153-160, doi: 10.1109/10.1354. PMID: 3280462.
12. Lane T. (2018) A short history of robotic surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 100 (6 sup): 5-7, doi: 10.1308/rcsann.suppl.5. PMID: 29717892; PMCID: PMC5956578.

13. Leal Ghezzi T., Campos Corleta O. (2016) 30 Years of robotic surgery. *World J Surg* 40(10): 2550–2557, doi: 10.1007/s00268-016-3543-9. PMID: 27177648.
14. Marescaux J., Leroy J., Gagner M., Rubino F., Mutter D., Vix M., Butner S.E., Smith M.K. (2001) Transatlantic robot-assisted telesurgery. *Nature* 413(6854): 379–380, doi: 10.1038/35096636. Erratum in: *Nature* 414(6865): 710. PMID: 11574874.
15. Parekattil S.J., Moran M.E. (2010) Robotic instrumentation: evolution and microsurgical applications. *Indian J Urol* 26(3), 3: 95–403, doi: 10.4103/0970-1591.70580. PMID: 21116362; PMCID: PMC2978442.
16. Prata F., Ragusa A., Civitella A., Tuzzolo P., Tedesco F., Cacciatore L., Iannuzzi A., Callè P., Raso G., Fantozzi M., Pira M., Ricci M., Pino M., Minore A., Basile S., Testa A., Crimi V.G., Deanesi N., Travino A., D'Addurno G., Scarpa R.M., Papalia R. (2024) Robot-assisted partial nephrectomy using the novel Hugo™ RAS system: feasibility, setting and perioperative outcomes of the first off-clamp series. *Urologia* 91(2): 372–378, doi: 10.1177/03915603231220109, PMID: 38174713.
17. Sadlecki P., Walentowicz-Sadlecka M. (2025) Feasibility evaluation of the Versius surgical system: robot-assisted hysterectomy for benign and malignant gynaecological lesions. *Arch Gynecol Obstet* 311(2): 355–365, doi: 10.1007/s00404-024-07655-3, PMID: 39046468.
18. Salisbury J.K. Jr. (1998) The heart of microsurgery. *Mech Eng* 120(12): 46–51.
19. Samalavicius N.E., Janusonis V., Siaulyš R., Jasėnas M., Deduchovas O., Venckus R., Ezerskiene V., Paskeviciute R., Klimaviciute G. (2020) Robotic surgery using Senhance® robotic platform: single center experience with first 100 cases. *J Robot Surg* 14(2): 371–376, doi: 10.1007/s11701-019-01000-6, PMID: 31301021.
20. Satava R., Jenkins D., Jones S. (2000) Advanced biomedical technology program. Arlington, VA: Defense Advanced Research Projects Agency.
21. Satava R.M. (2003) Robotic surgery: from past to future—a personal journey. *Surg Clin North Am* 83(6): 1491–500, doi: 10.1016/S0039-6109(03)00168-3. PMID: 14712882.
22. Zimmerman T.G., Lanier J.L., Blanchard C., et al. (1988) A handgesture interface device. *ACM SIGCHI Bull* 88: 189–192.
23. materiały firmy Intuitive Surgical, <https://www.intuitive.com/>
24. materiały firmy Versius CMR Surgical, <https://cmrsurgical.com/>
25. materiały firmy Medtronic, <https://europe.medtronic.com/>
26. materiały firmy TransEnterix – obecnie Asensus Surgical, Inc., <https://www.asensus.com/>
27. materiały firmy Avateramedical, <https://avatera.eu/en/avatera-system>

The use of robots in surgical treatment: historical overview and modern times

Streszczenie. Mimo krótkiej historii w chirurgii technologia robotowa już udowodniła swoje zalety, takie jak lepsza wizualizacja, większa precyzja i zwinność podczas przeprowadzania zabiegów małoinwazyjnych w porównaniu z chirurgią tradycyjną. Celem opracowania jest przedstawienie historii i ewolucji chirurgii robotowej w ostatnich latach oraz zaprezentowanie jej perspektyw na przyszłość. W latach dziewięćdziesiątych dzięki wysiłkom naukowców nastąpiła zmiana paradygmatu w robotyce poprzez wprowadzenie koncepcji Master-Slave, czyli zdalnej kontroli ruchów robota przez operatora działającego w stanowisku sterującym. Wykorzystanie robotów w chirurgii przeszło ogromny postęp w stosunkowo krótkim czasie, przynosząc korzyści zarówno pacjentom, jak i chirurgom – operatorom. Pacjenci mogą liczyć (w porównaniu z zabiegiem tradycyjnym) na krótszy czas hospitalizacji, mniejsze ryzyko powikłań oraz mniej widoczne blizny. Z kolei dla chirurga systemy robotowe wprowadzają ergonomiczną konsolę pozwalającą na operowanie w pozycji siedzącej, sterowanie joystickami niwelującymi efekt przechyłu w narzędziach laparoskopowych oraz okulary 3D, które wyświetlają powiększony obraz pola operacyjnego. Kolejnym przykładem inżynierii w medycynie jest integracja urządzeń haptycznych, które odbierają informacje od sensorów i przekazują je do chirurga, umożliwiając precyzyjne manipulowanie tkankami. Osiąga się to dzięki sensorom momentu obrotowego i siły umieszczonym na końcówkach instrumentów, które przekazują informacje o sile chwytu operatorowi. W miarę jak chirurgia ogólna zmierza w kierunku procedur mniej inwazyjnych, wzrasta rola procedur laparoskopowych i robotowych. Głównym protagonistą w technologii robotów chirurgicznych ciągle pozostaje firma Intuitive Surgical, ale pomimo swojej hegemonii i dominacji, ewolucja chirurgii robotycznej jest daleka od zakończenia. Na horyzoncie pojawiają się potencjalni konkurenci, którzy są w stanie poszerzyć granice zastosowania robotów chirurgicznych w medycynie.

Słowa kluczowe: chirurgia robotowa, da Vinci, Versius, Hugo RAS, Senhance, Avatera

Abstract. Despite its short history in surgery, robotic technology has already proven its advantages, such as better visualization, greater precision and agility during minimally invasive procedures. The aim of this paper is to present the history and evolution of robotic surgery in recent years and to present its prospects for the future. In the 1990s, thanks to the efforts of scientists, a paradigm shift in robotics took place, introducing the Master-Slave concept, i.e. remote control of robot movements by an operator operating at a control station. The use of robots in surgery has undergone enormous progress in a relatively short time, bringing benefits to both patients and surgeons. Patients can count on a shorter hospital stay, a lower risk of complications and less visible scars. In turn, for the surgeon, robotic systems introduce an ergonomic console allowing for surgery in a sitting position, control of joysticks that eliminate the tilt effect in laparoscopic instruments and 3D glasses that display an enlarged image of the surgical field. Another example of engineering in medicine is the integration of haptic devices that receive information from sensors and transmit it to the surgeon, enabling precise manipulation of tissues. This is achieved by torque and force sensors placed on the tips of the instruments, which transmit information about grip force to the operator. As general surgery moves towards less invasive procedures, the role of laparoscopic and robotic procedures is growing. The main protagonist in surgical robot technology is still Intuitive Surgical, but despite its hegemony and dominance, the evolution of robotic surgery is far from over. Fortunately, there are potential competitors on the horizon that are able to expand the boundaries of surgical robots in medicine.

Key words: robotic surgery, da Vinci, Versius, Hugo RAS, Senhance, Avatera

Wybrane markery stanu zapalnego jako czynniki prognostyczne u pacjentek z nowotworami narządów płciowych

Małgorzata Walentowicz-Sadłecka^{1,2}, Alicja Chechłowska², Paweł Sadłecki^{1,2}

Wstęp

Przewlekły, uogólniony stan zapalny często towarzyszy chorobom nowotworowym, ma istotny wpływ na progresję guza nowotworowego oraz powstawanie przerzutów. W początkowych etapach choroby nowotworowej odpowiedź immunologiczna wykazuje działanie ograniczające rozwój nowotworu, podczas gdy w późniejszych stadiach guz ustanawia mechanizmy, które pozwalają mu unikać odpowiedzi immunologicznej, wywołując przewlekły proces zapalny o działaniu pronowotworowym [2]. Cytokiny prozapalne, oprócz tego, że działają lokalnie, wywołują także odpowiedź ogólnoustrojową, która ma wpływ na procesy zachodzące w różnych narządach i tkankach odległych od guza nowotworowego, powodując pojawienie się różnych objawów określanych jako zespoły paranowotworowe, pogarszające odpowiedź na leczenie, jakość życia oraz przeżycie pacjentów onkologicznych. Rozpatrując relację guz – gospodarz jako integralny i dynamiczny system biologiczny, można stwierdzić, że przewlekłe zapalenie wywołane przez guz stanowi mechanizm komunikacji między tkankami a narządami, który jest głównie kontrolowany poprzez różne sygnały. Mikrośrodowisko guza nowotworowego (ang. *tumor microenvironment*, TME) to złożony układ komórek, cząsteczek, struktur i czynników, które otaczają komórki nowotworowe i wpływają na ich rozwój, zachowanie oraz zdolność do powstawania przerzutów. W skład mikrośrodowiska guza wchodzi m.in. komórki nowotworowe, komórki układu odpornościowego, komórki naczyń krwionośnych, fibroblasty, komórki śródbłonna, makrofagi, a także różnorodne czynniki chemiczne, takie jak cytokiny, chemokiny oraz czynniki wzrostu. Immunosupresja w mikrośrodowisku guza jest znanym czynnikiem, który sprzyja wzrostowi guza i migracji komórek nowotworowych, wywołanym przez stan zapalny o charakterze ogólnoustrojowym i przewlekłym, w którym udział mają rozmaite mediatory – krążące komórki [20]. Zapalenie ogólnoustrojowe sprzyja wzrostowi guza i powstawaniu przerzutów poprzez produkcję cząsteczek prozapalnych przez komórki układu odpornościowego (makrofagi, neutrofile, komórki NK), a także przez aktywację szlaków sygnalizacyjnych onkogennych [2].

Parametry krwi obwodowej, w tym białe krwinki (WBC), neutrofile (NEU), limfocyty (LYM) oraz płytki krwi (PLT), są związane z zapaleniem ogólnoustrojowym. Poza tym stosunek neutrofilów do limfocytów (NLR), stosunek płytek

¹ Wydział Medyczny, Politechnika im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich w Bydgoszczy

² Oddział Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, Regionalny Szpital Specjalistyczny w Grudziądzu

krwi do limfocytów (PLR) oraz stosunek limfocytów do monocytów (LMR) są wskaźnikami prognostycznymi dla różnych nowotworów, m.in. przewodu pokarmowego, czerniaka czy raka płuca [21, 26, 33, 44, 50]. W różnych badaniach wykazano predykcyjne znaczenie markerów odpowiedzi zapalnej, takich jak NLR (wskaźnik neutrofilowo-limfocytowy) i PLR (wskaźnik płytkowo-limfocytowy), MLR (wskaźnik monocytowo-limfocytowy) i SII (wskaźnik ogólnoustrojowej reakcji immunologiczno-zapalnej w nowotworach żeńskich narządów płciowych [2].

Neutrophile-to-Lymphocyte Ratio (NLR) – stosunek neutrofilów do limfocytów

Neutrofile stanowią główny składnik populacji leukocytów. Wydzielają cytokiny, chemokiny oraz enzymy, w tym elastazę neutrofilową, metaloproteinazę 9 (MMP9) oraz czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF). Regularnie obserwowane wyższe poziomy neutrofilii biorą udział w remodelowaniu macierzy pozakomórkowej, co sprzyja angiogenezie i przyczynia się do rozwoju guza. Limfocyty z kolei stanowią ważny składnik układu odpornościowego gospodarza i mogą atakować komórki nowotworowe, a ich infiltracja w guzie uznawana jest za odpowiedź immunologiczną przeciwnowotworową, skorelowaną z poprawą przeżycia. Limfopenia często występuje w zaawansowanych stadiach raka i może prowadzić do słabej i niewystarczającej odpowiedzi immunologicznej. Wczesniejsze doniesienia wskazywały, że zmniejszenie liczby limfocytów w surowicy ma negatywny wpływ na rokowanie pacjentów z rakiem i może przyspieszyć rozwój i progresję komórek nowotworowych. Stosunek neutrofilów do limfocytów (NLR) jest jednym z najbardziej obiecujących biomarkerów prognostycznych w różnych rodzajach nowotworów [8]. W wielu przeprowadzonych badaniach zaproponowano różne wartości graniczne dla NLR w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS, *Overall Survival*) [23, 24].

Lymphocyte-to-Monocyte-Ratio (LMR) – stosunek limfocytów do monocytów

W mikrośrodowisku guza monocyty mogą pełnić różne funkcje, na różnych etapach wzrostu i progresji guza. Cytokiny prozapalne, takie jak czynnik martwicy guza alfa (TNF- α) i interleukina 1 (IL-1), wydzielane przez monocyty, są związane z niekorzystnym rokowaniem u pacjentów onkologicznych. W trakcie choroby nowotworowej monocyty różnicują się w makrofagi związane z guzem (*Tumor Associated Macrophage* TAM) i mogą sprzyjać śmierci komórek nowotworowych. Z drugiej strony wykazują właściwości prokancerogenne, takie jak tłumienie odporności nabytej, promowanie angiogenezy, inwazji i migracji. Aktywność monocytów w raku jest związana z dwoma fenotypami: M1 i M2. Makrofagi M1 poprzez m.in. produkcję IL-1, -6, -12, TNF- α , ROS i RNI wzmacniają odpowiedź przeciwnowotworową. Komórki o fenotypie M2 produkują IL-12, -23 oraz IL-10, które

przyczyniają się do wygaszania procesu zapalnego i osłabiania odpowiedzi immunologicznej przeciwnowotworowej organizmu. Zwiększony stosunek limfocytów do monocytów (wysoki LMR) jest często związany z lepszym rokowaniem, ponieważ wskazuje na silniejszą odpowiedź immunologiczną przeciwnowotworową. Z kolei niski LMR może sugerować osłabienie odpowiedzi immunologicznej organizmu, co wiąże się z gorszym rokowaniem i bardziej agresywnym przebiegiem choroby nowotworowej [24].

Platelet-to-Lymphocyte-Ratio (PLR) – stosunek płytek krwi do limfocytów

Płytki krwi to jedne z pierwszych komórek, które gromadzą się w miejscu uszkodzenia i poprzez lokalne uwalnianie zawartości swoich ziarnistości inicjują tzw. kaskadę zapalną. Wraz z innymi komórkami immunologicznie kompetentnymi tworzą tzw. „mikrośrodowisko guza”. Trombocytoza, czyli stan, gdy liczba płytek krwi (PLT) $>450\ 000/\mu\text{L}$ często występuje u pacjentów z guzami litymi i przewlekłym zapaleniem, a w połączeniu ze zwiększoną aktywacją może prowadzić do zwiększonego ryzyka zakrzepicy. Trombocytoza jest negatywnym predyktorem przeżycia w wielu rodzajach nowotworów [42]. Trombocytoza nie jest tylko epifenomenem nowotworowości, ale raczej nieprawidłowością paranowotworową. Wzrost ten może występować z różnych powodów, takich jak krwawienie z guza – reaktywna trombocytoza lub zmiany metaboliczne wywołane przez sam guz, zwane trombocytozą paranowotworową [31, 49].

Sposób, w jaki płytki krwi wchodzi w interakcje z komórkami nowotworowymi, jest skomplikowany. W mikrośrodowisku guza płytki krwi sprzyjają angiogenezie, a tym samym tworzeniu przerzutów, np. przez uwalnianie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) oraz transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β). Z kolei czynnik wzrostu pochodzący z płytek krwi (PDGF) odgrywa ważną rolę we wspomaganiu wzrostu guza i inwazji. Dodatkowo cytokiny (IL-1 β) oraz chemokiny: CXCL1 (β -tromboglobulina), CXCL4 (PF4, czynnik płytkowy 4), CCL5 (RANTES, regulowane po aktywacji i normalnie wyrażane przez komórki T) i CXCL12 (SDF-1, czynnik pochodzenia stromalnego) produkowane przez płytki krwi mogą sprzyjać rozwojowi zapalenia związanego z nowotworem. Same komórki nowotworowe mają ponadto zdolność zmieniania aktywności płytek krwi, aby najlepiej zarządzać wzrostem guza, proliferacją, metastazami i przeżyciem [24]. Wysoki stosunek płytek krwi do limfocytów (wysoki PLR) często jest związany z gorszym rokowaniem w nowotworach, ponieważ może wskazywać na przewagę procesów zapalnych i prokancerogennych nad działaniami obronnymi organizmu, podczas gdy niski PLR może wskazywać na lepszą odpowiedź organizmu na leczenie i korzystniejsze rokowanie [17, 55].

Wspomniane biomarkery, oceniane na podstawie badania morfologii krwi obwodowej, stanowią proste i niedrogi narzędzie do oceny zapalenia ogólnoustrojowego. Ustanowienie ich roli, dostępnej dla większości onkologów na całym

świecie, daje realną możliwość ich klinicznego zastosowania w przyszłości [24]. Mogą one pozwolić na wczesną stratyfikację pacjentów do leczenia, a być może będą wykorzystywane do określania czasu potrzebnego na zmianę terapii. Prezentowaną publikację opracowano w celu przedstawienia zwięzłego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego zapalenia związanego z nowotworami na podstawie oceny biomarkerów NLR, LMR, PLR i SII w najczęściej występujących nowotworach ginekologicznych.

Nowotowory szyjki macicy

Badania przeprowadzane nad zastosowaniem markerów odpowiedzi zapalnej w leczeniu raka szyjki macicy koncentrują się na wykorzystaniu ich oznaczenia jako predyktorów odpowiedzi na leczenie, czynników rokowniczych, jak i wykorzystaniu ich jako markerów pozwalających na różnicowanie guzów nie-nowotworowych od zmian złośliwych. Najliczniejszą grupę stanowią badania zajmujące się korelacją NLR i PLR z przeżyciem chorych. Praca Huanga i wsp. [12] poświęcona jest wykorzystaniu przedoperacyjnych markerów zapalnych jako czynników prognostycznych w raku szyjki macicy. To badanie kohortowe, zestawiające ze sobą dwie grupy pacjentek o bardzo zbliżonych parametrach klinicznych. Ocenione zostały parametry zapalne, takie jak NLR, PLR, MLR i SII (wskaźnik ogólnoustrojowej reakcji immunologiczno-zapalnej). W pracy wykazano, iż jedynie SII ma zastosowanie w przewidywaniu rokowania u pacjentek poddanych histerektomii z powodu raka szyjki macicy. Stwierdzono, iż w stadiach FIGO IA, IB i IIA wyższe SII wiązało się z krótszym przeżyciem. Pomimo iż przegląd danych z pierwszej grupy kohortowej wykazywał, że NLR, PLR i MLR również mogą mieć zastosowanie w rokowaniu przeżycia, zestawienie tej tezy z wynikami z kohorty porównawczej wykluczyło tę hipotezę [12].

Zastosowanie współczynników NLR i PLR u pacjentek poddanych operacji z terapią adiuwantową (radioterapią i chemioterapią) oceniono u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy [6]. W badaniu określono korelacje zarówno z odpowiedzią na terapię, jak i z przeżyciem całkowitym (OS) i czasem przeżycia wolnym od progresji (PFS). Wykazano związek pomiędzy NLR, PLR, LMR, liczbą płytek (ocenianych przed operacją) a odpowiedzią na chemioterapię, która była niezależnym czynnikiem ryzyka OS i PFS. W badaniu tym potwierdzono pośrednio związek NLR, PLR, LMR i stadium FIGO z OS i PFS [6]. W grupie pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy leczonych chemioradioterapią nie wykazano, aby NLR i PLR korelowało z całkowitym przeżyciem chorych, jednak udowodniono związek między NLR i PLR a czasem przeżycia wolnym od choroby [52]. Kolejne badania, przeprowadzone przez Garg i wsp. [9], oparte były na poszukiwaniu powiązań czynników hematologicznych z OS i RFS (przeżycie bez wznowy) u pacjentek podanych chemioradioterapii. Do badania włączone zostały pacjentki w różnych stadiach zaawansowania choroby (IB2-IVA). Oprócz NLR i PLR oznaczono również AGR, czyli wskaźnik

albuminy-globuliny. Udowodniono, iż wysoki NLR ($>4,28$) i podwyższony wskaźnik albumin ($>4,28\text{g/dL}$) korelują z większą śmiertelnością, zaś wysoki NLR ($>4,28$) wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia wznowy [9]. W ocenie czynników predykcyjnych w raku szyjki macicy nie ograniczano się tylko do samych czynników zapalnych, lecz także zestawiano je z parametrami odzwierciedlającymi stan odżywienia pacjentek, [45]. Wang i wsp. [43] wykazali, że zarówno stan odżywienia pacjentek, jak i poziom wskaźników zapalnych mają bezpośredni związek z rokowaniem. Niski PNI (prognostyczny indeks żywienia, $<48,3$), niski GNRI (geriatryczny wskaźnik ryzyka niedożywienia, $<97,04$) korelują z krótkim czasem OS i PFS. Podobnie wysokie indeksy NLR ($>2,8$), PLR ($>0,41$), MLR ($>2,8$) mają związek z krótkim pięcioletnim OS i PFS [45]. Niskie wskaźniki NLR oraz PLR związane są ze znacznie lepszą odpowiedzią na przedoperacyjną chemioterapię u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy [27]. Podzielone są natomiast zdania dotyczące korelacji NLR i PLR z zaawansowaniem procesu nowotworowego. Odpowiednio wysokie poziomy tych czynników wskazywać mogą na wyższe zaawansowane choroby [28] i mogą służyć jako markery różnicujące wczesne stadia choroby od zaawansowanych. W kolejnych publikacjach nie wykazano natomiast zastosowania NLR i PLR w ustalaniu stopnia zaawansowania raka szyjki macicy [22]. Qin i wsp. przeprowadzili badania [30], które dotyczyły różnicowania raka szyjki macicy z HSILem i LSILem, jak również HSIL i LSIL. Choć wyniki w raku wykazywały wyższy poziom NLR, PLR i SII niż w zmianach nienowotworowych, różnica ta nie była na tyle istotna, aby mogła znaleźć zastosowanie w różnicowaniu zmian na szyjce macicy [30]. Przeciwnie rezultaty do powyższej pracy przedstawili Wang i wsp. [45]. Choć badanie to nie pozwalało na różnicowanie raka od HSIL, jednak wykazano, że wysokie NLR i PLR mają związek z rakiem i HSIL, co więcej znaleziono ich związek z zaawansowaniem stadium klinicznego choroby i naciekiem raka na mięśniówkę macicy. Powiązanie czynników zapalnych z rakiem szyjki macicy wykazał również Afsar i wsp., którzy udowodnili, iż poziom NLR, PLR, MLR i SII był znacznie wyższy w grupie chorych z rakiem szyjki macicy [1].

Badania nad zastosowaniem wskaźników odpowiedzi zapalnej, takich jak NLR i PLR, u pacjentek z rakiem szyjki macicy są istotne i nadal aktualne. Szczególną nadzieję budzą prace na temat zastosowania oznaczeń czynników stanu zapalnego i wskaźników stanu odżywienia pacjentek jako czynników rokowniczych u chorych z zaawansowanym nowotworem, poddanych radiochemioterapii. Daje to nadzieję, iż w przyszłości odpowiednio opracowane wartości tych parametrów być może będą pozwalały przewidywać, czy u danej pacjentki radioterapia może być bezpiecznie wprowadzona czy jej zastosowanie może wiązać się z małą szansą na odniesienie sukcesu terapeutycznego, a dużym ryzykiem powikłań. Rozbieżności dotyczące związku poziomu NLR i PLR z rokowaniem w raku szyjki macicy wykazują istotność dalszego prowadzenia badań na ten temat. Istnieje potrzeba dalszych badań nad zastosowaniem NLR i PLR jako markerów występowania zmian złośliwych szyjki macicy.

Nowotwory trzonu macicy

Rak endometrium (EC) jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych żeńskiego narządu płciowego, z rosnącą częstością występowania na całym świecie, szczególnie wśród młodszych kobiet [32]. Rak endometrium często rozpoznawany jest na wczesnym etapie (większość chorych w I stopniu zaawansowania według FIGO), gdy nieobserwowana jest jeszcze uogólniona odpowiedź zapalna. Przeprowadzono dotychczas badania uzasadniające celowość oznaczania wskaźników NLR i PLR u chorych z rakiem endometrium. Yuan i wsp. [53] wykazali w analizie regresji jednoczynnikowej Coxa, iż poziomy NLR i PLR korelują ze wskaźnikami przeżycia całkowitego (OS) u pacjentek z rakiem endometrium ($P < 0,05$), podczas gdy w analizach regresji wieloczynnikowej tylko PLR jest istotnie skorelowane ze wskaźnikami OS u pacjentów ($P < 0,01$). Pacjentki z $PLR \geq 175,0$ miały 1,355 razy wyższe ryzyko zgonu w porównaniu z pacjentkami z $PLR < 175,0$ [53].

Ocenę zastosowania NLR i PLR jako czynników rokowniczych w raku endometrium wykonano także na przykładzie grup polskich pacjentek z rakiem endometrium w zaawansowanych stadiach nowotworu, poddając badaniu pacjentki w stadiach od IIIA do IVB FIGO (większość w stadium III) [25]. Badanymi parametrami o możliwej wartości predykcyjnej były: przedoperacyjny poziom płytek i PLR, NLR oraz WBC mierzone w krwi pobranej przed terapią adjuwantową. W badaniach wykazano związek wszystkich ujętych parametrów odpowiedzi zapalnej z OS i PFS. Jednakże wieloczynnikowe analizy potwierdziły fakt, iż tylko NLR pooperacyjny może być traktowany jako niezależny predyktor (choć w analizie jednoczynnikowej prognozowano, że PLR pooperacyjny również będzie mógł pełnić tę funkcję, ostatecznie nie potwierdzono tej hipotezy) [25].

U pacjentek z rakiem endometrium oceniano wartość predykcyjną przedoperacyjnego systemowego wskaźnika zapalno-immunologicznego (SII) w zależności od występowania przerzutów do węzłów chłonnych (LNM) [18]. Wykazano, że liczba neutrofilii (NE), liczba monocytów (MO) oraz SII były wyższe u pacjentek z LNM niż u tych, które nie miały przerzutów do węzłów chłonnych ($P < 0,05$). SII ponadto było istotnie związane z wiekiem, menopauzą i stadium FIGO ($P < 0,05$). Po przeprowadzeniu analizy regresji logistycznej wykazano, że podwyższony poziom SII w surowicy jest niezależnym czynnikiem ryzyka dla inwazji myometrium (MI) oraz postępu do wyższego stopnia patologicznego u młodych pacjentek przedmenopauzalnych z rakiem endometrium. Dodatkowo podwyższony SII był niezależnym czynnikiem ryzyka zaawansowanego stopnia zaawansowania raka endometrium u pacjentek w wieku ≥ 55 lat lub po menopauzie. Podwyższony SII jest niezależnym czynnikiem ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych u pacjentek z rakiem endometrium. SII może być ponadto używane jako predyktor MI oraz wyższego stopnia patologicznego u młodych pacjentek przedmenopauzalnych z rakiem endometrium [18]. Tymczasem w badaniu Takahashiego wykazano, że podwyższony NLR nie był niezależnym czynnikiem krótszego przeżycia u pacjentek z rakiem endometrium w analizie

wieloczynnikowej [39]. W badaniu Aoyamy i wsp. stwierdzono, że podwyższony współczynnik PLR był związany z PFS, ale nie z OS ani przerzutami do węzłów chłonnych w analizie wieloczynnikowej. Pojedynczy wskaźnik może nie być wystarczający ani dokładny, żeby ocenić rokowanie [3]. W związku z tym Cong i wsp. [7] przeanalizowali kombinację trzech wskaźników i dodatkowo innych czynników kliniczno-patologicznych, aby opracować model nomogramu, który zapewnia obiektywną skalę oceny statystycznej dla raka endometrium. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że wysokie wartości NLR i były istotnie związane z gorszym przeżyciem całkowitym (OS) [7]. Song i wsp. przedstawili podobne wyniki, w których wyższe wartości MLR były związane z nawrotem nowotworu i wyższą śmiertelnością [34]. Inne badania przeprowadzone przez Holuba i wsp. potwierdzają również fakt, iż wyższe wartości MLR prowadziły do gorszego rokowania i obniżenia OS [11]. Leng i wsp. przeprowadzili metaanalizę, obejmującą ponad 5000 pacjentek z rakiem endometrium, na podstawie której stwierdzono, iż NLR oraz PLR są związane z czasem całkowitego przeżycia chorych (OS) i z przeżyciem wolnym od choroby (DFS), a NLR jest związane z PFS tylko w analizie jednoczynnikowej, natomiast MLR nie jest związane z OS ani DFS [19]. Podobnie Bing i wsp. wykazali, że MLR powyżej 0,2386 może być związane z krótszym czasem przeżycia oraz krótszym PFS w porównaniu z MLR poniżej 0,2386. Jakkolwiek konieczne są dalsze badania na dużą skalę, aby potwierdzić znaczenie i kliniczną przydatność oznaczeń wskaźników stanu zapalnego w codziennej praktyce klinicznej u pacjentek z rakiem endometrium [5]. Analizowano ponadto wskaźniki stanu zapalnego u pacjentek z nowotworami łagodnymi macicy (mięśniakami) i mięsakami. W metaanalizie przeprowadzonej przez Tabatabaei wykazano, iż chore z mięsakami macicy miały podwyższone poziomy NLR w porównaniu z pacjentkami z mięśniakami macicy [38]. NLR może być wykorzystywany jako wskaźnik, pomagający w wyłonieniu grupy chorych z mięsakami macicy i zaplanowaniu odpowiedniego przygotowania przedoperacyjnego pacjentek [38]. Powyższe badania wskazują na istotne znaczenie wskaźników w nowotworach trzonu macicy.

Guzy jajnika

Rak jajnika zazwyczaj jest diagnozowany w zaawansowanym stadium, gdy pięcioletnie przeżycie wynosi tylko około 30%, a część przyczyn wysokiej śmiertelności wynika z faktu, że choroba jest zwykle bezobjawowa we wczesnych stadiach, a objawy raka jajnika pojawiają się dopiero w zaawansowanych stadiach i nie są specyficzne dla tej choroby. Podstawową formą leczenia raka jajnika jest jego całkowita operacyjna cytoredukcja, lecz niejednokrotnie jej przeprowadzenie nie jest możliwe. Od wielu dekad trwają prace nad opracowaniem algorytmów diagnostycznych z wykorzystaniem markerów pomocnych w planowaniu leczenia pacjentek z rakiem jajnika w zaawansowanym stadium, gdy niezbędne

jest zakwalifikowanie pacjentek bądź do operacji chirurgicznej, bądź do neoadjuwantowej chemioterapii. Jednak dotychczas nie ma jednoznacznych wytycznych dokładnie oceniających kryteria wyboru metody dającej pacjentkom większą korzyść z leczenia (pierwotnego leczenia operacyjnego lub neoadjuwantowej chemioterapii) [15]. Istnieje potrzeba przeprowadzania badań mających na celu przewidywanie suboptymalnej cytoredukcji u pacjentek z rakiem jajnika podczas pierwotnej operacji. W przeanalizowanej literaturze przedstawiano wartość prognostyczną parametrów laboratoryjnych przedoperacyjnych, w tym również markerów stanu zapalnego [40]. W pracy oceniano zastosowanie przedoperacyjnych pomiarów wartości NLR, MLR, PLR jako predyktorów wyników pierwotnej operacji cytoredukcyjnej [16]. Analizowano przypadki chorych wyłącznie z typem surowiczym raka jajnika. Zauważono, że w grupie, w której resekcja guza była skuteczna, parametry stanu zapalnego leukocytoza, PLT, NLR, MLR, PLR jak i Ca125 były niższe niż w grupie, w której nie udało się osiągnąć optymalnej cytoredukcji. W grupie pacjentek z optymalną cytoredukcją wykazano ponadto wyższe pięcioletnie OS i PFS. Jednakże na podstawie analizy regresji udowodniono, że jedynie MLR ($>0,305$) i Ca125 ($>169,15$) mogą być traktowane jako niezależne wskaźniki predykcji wielkości resekcji osiągniętej podczas pierwotnej operacji. Wykazano także związek między I, II stadium FIGO, MLR < 0.305 , Ca125 $< 169,15$ a pięcioletnim OS i PFS. Co więcej sugerowano zestawianie tych wskaźników zapalnych łącznie [16].

Tuntinarawat i wsp. [41] również ocenili zastosowanie NLR, PLR i Ca125 w predykcji wyników leczenia. W badaniu tym analizowano korelacje w zmianach, jakie zachodzą w poziomach badanych czynników zapalnych po neoadjuwantowej chemioterapii (*neoadjuvant chemotherapy* NACT). Grupę badawczą stanowiły pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika, u których pierwotnie podano neoadjuwantową chemioterapię. Analizy jednoczynnikowe nie wykazały żadnych znaczących związków między spadkiem bądź zmianą poziomu NLR po pierwszej dawce chemioterapii a zmianami w poziomach NLR, PLR, Ca125 po ukończonej chemioterapii z nieoptymalną resekcją guza. W kolejnych analizach sugerowano, iż spadek poziomu NLR o 70% po pierwszej dawce chemioterapii może korelować z suboptymalną resekcją guza. Jednak analizy statystyczne nie dowiodły istotnej korelacji tych parametrów. W badaniu nie wykazano istnienia zależności pomiędzy zmianami poziomu NLR, PLR, Ca125 po NACT a wynikami operacyjnej resekcji raka jajnika [41].

Badanie Balescu również poświęcone było wartości predykcyjnej przedoperacyjnych czynników zapalnych w zaawansowanym raku jajnika [4]. W tym przypadku z grupy badawczej wykluczono pacjentki poddane neoadjuwantowej chemioterapii. Wykazano zależności pomiędzy Ca125, MLR, NLR, PLR i SII a przeżyciem chorych, wysoki poziom markerów związany był z mniejszą szansą na powodzenie całkowitej cytoredukcji guza. Podobną korelację wykazano dla wszystkich badanych parametrów zapalnych i przeżycia wolnego od choroby. Jednak w analizach wieloczynnikowych przedstawiono wyższość przedoperacyjnego oznaczania MLR i SII w prognozowaniu OS [4].

Badania na temat przedoperacyjnych czynników zapalnych jako predyktorów nie ograniczały się jedynie do wyżej wspomnianych czynników [36]. W pracy Song i wsp. zestawiono oprócz powszechnych w innych badaniach wskaźników NLR, PLR, LMR, SII nowy czynnik, jakim jest PNR (stosunek płytek krwi do neutrofilii). Wyniki pracy wykazały brak istnienia jakiegokolwiek związku między badanymi parametrami a OS. Jednak udowodniono, że $LMR < 3,39$ i $PNR \geq 49,20$ ma zastosowanie w przewidywaniu nawrotów raka jajnika, czyli RFS [36].

W leczeniu raka jajnika stosuje się również chemioterapię, dlatego wiele prac poświęconych było przewidywaniu odpowiedzi chorych na tę formę terapii za pomocą czynników zapalnych. Winarno i wsp. oceniali platynowrażliwość w odniesieniu do oznaczeń pooperacyjnych PLR i NLR, gdy $PLR > 11717,40$, a $NLR > 2,56$ [46]. Potwierdzono, iż wskaźniki NLR (stosunek neutrofilów do limfocytów) i PLR (stosunek płytek krwi do limfocytów) u pacjentek z rakiem jajnika są silnie związane odpowiedzią na chemioterapię [47]. W badaniach Jeerakornpassawata wykazano, że w grupie pacjentek z $NLR > 3,38$, będących w zaawansowanym stadium choroby, istnieje korelacja z platynoopornością, zaś w podgrupie z $PLR > 210$ i w zaawansowanym stadium – związek z gorszymi prognozami przeżycia [14]. W kolejnych analizach wieloczynnikowych wykazano, że niskie VATI, niskie SMI, niskie BMD, wysoki NLR wiążą się z gorszym PFS. Dla raka surowiczego związku z czynnikami zapalnymi i składem ciała były jednak rozbieżne [10]. Sowannakul i wsp. wykazali, że nie zawsze NLR i PLR mają związek z OS i PFS. W analizach wieloczynnikowych wykazano zależność jedynie $WBC \geq 8000$ z gorszym OS i niskich poziomów wartości Hb z krótszym PFS [37]. Należy jednak podkreślić, iż w tym badaniu grupę badawczą stanowiły jedynie platynowrażliwe pacjentki z nawrotem nabłonkowego raka jajnika [37].

Próbowano także znaleźć zastosowanie oceny poziomów czynników zapalnych w rozróżnianiu stadiów zaawansowania nowotworu. W pracy Huanga i wsp. zestawiono wartości CA125, NLR, PLR w diagnostyce raka jajnika w stadium zaawansowanym i typu borderline raka nabłonkowego jajnika [13]. Wartości CA125, NLR i PLR stopniowo wzrastały u pacjentek z guzami łagodnymi, poprzez wartości pośrednie u kobiet z guzami granicznymi, osiągając wartości najwyższe u chorych ze złośliwymi guzami jajnika (EOT) – zauważono tendencję do najwyższych wartości w zaawansowanym stadium (stadium III–IV) oraz u pacjentek z przerzutami do węzłów chłonnych w porównaniu z wartościami niższymi w grupach wczesnego stadium (stadium I–II) oraz bez przerzutów do węzłów chłonnych. CA125, NLR i PLR mogą być stosowane osobno do różnicowania EOT, ale nie uwzględniają zarówno czułości, jak i swoistości. Połączenie CA125, NLR i PLR oceniono jako bardziej efektywne, szczególnie w identyfikacji guzów granicznych, z wysoką czułością i wysoką swoistością. Kombinacja oznaczeń łącznych CA125, NLR i PLR była bardziej dokładna w identyfikacji charakteru guzów jajników (EOT), niż każde z osobna lub ich podwójne połączenie, szczególnie w przypadku guzów granicznych [13].

W kolejnych analizach przedstawiono, iż NLR, PLR i CA-125 wykazały statystycznie wyższe poziomy w złośliwych guzach jajników w porównaniu

z guzami łagodnymi, podczas gdy niższy LMR był związany ze złośliwymi nowotworami w porównaniu z guzami łagodnymi. Analiza regresji logistycznej ujawniła, że zarówno PLR, jak i CA-125 stały się niezależnymi czynnikami ryzyka złośliwości guzów jajnika. Korzystając z wyników analizy regresji logistycznej, opracowano nomogram, który umożliwia lepsze przewidywanie złośliwości guzów jajników. Podkreśla się istotne znaczenie NLR, PLR, CA-125 i LMR w diagnozowaniu guzów jajników, a PLR i CA-125 okazały się niezależnymi czynnikami ryzyka w rozróżnianiu guzów łagodnych i złośliwych, co może stanowić praktyczny sposób na zwiększenie precyzji diagnozy przed wdrożeniem leczenia [46]. W licznych badaniach wykazano istnienie korelacji pomiędzy markerami odpowiedzi zapalnej a rakiem jajnika [29, 35, 51, 54], co znalazło swój wyraz w metaanalizie Winaty i wsp. [48]. Na podstawie analizy 16 badań spełniających kryteria włączenia oceniono 3862 pacjentek z rakiem jajnika i wykazano, iż przedoperacyjne wartości PLR i NLR okazały się czynnikami prognostycznymi w określaniu PFS (czasu przeżycia wolnego od progresji) i OS (całkowitego czasu przeżycia) w raku jajnika. Wysokie wartości przedoperacyjnego PLR i NLR mogą wskazywać na gorsze wyniki kliniczne [48]. Podsumowując, wyniki wyżej wspomnianych badań potwierdzają, iż czynniki zapalne odgrywają ważną rolę zarówno w diagnostyce, jak i w rokowaniu u pacjentek z rakiem jajnika.

Podsumowanie

Poszukiwanie nowych markerów, użytecznych w diagnostyce i przewidywaniu przebiegu choroby, pozostaje nadal istotnym zagadnieniem w ginekologii onkologicznej. Poza tym związek między zapaleniem a nowotworami wciąż stanowi ważny temat i ma kluczowe znaczenie w przypadku progresji guza nowotworowego i powstawania mikroprzerzutów. Systemowa odpowiedź immunologiczna może prowadzić do stanu zapalnego, który z kolei może wpływać na rozwój choroby, progresję guza, kacheksję i odpowiedź na terapię. Neutrofile, limfocyty, monocyty i płytki krwi odgrywają istotną rolę w zapaleniu wywołanym przez nowotwór, dlatego ich ilościowe oznaczenie może stanowić wskaźnik odpowiedzi zapalnej u pacjentów onkologicznych. Markerami odpowiedzi zapalnej mogą być różne wskaźniki, takie jak stosunek neutrofilów do limfocytów (NLR), stosunek płytek do limfocytów (PLR). Morfologia krwi, ze względu na niski koszt i dostępność, jest jednym z najczęściej wykonywanych testów laboratoryjnych. Dostarcza wielu informacji na temat ilościowego składu głównych komórek krwi. Umożliwia uzyskanie podstawowych parametrów opisujących populację leukocytów, erytrocytów i płytek krwi. Pozwala także na rozdzielenie leukocytów na poszczególne frakcje. Stosunek neutrofilów do limfocytów (NLR), stosunek limfocytów do monocytów (LMR) oraz stosunek płytek krwi do limfocytów (PLR) są ściśle skorelowane z zapaleniem ogólnoustrojowym i stanowią obiecujące biomarkery nie tylko w chorobach ogólnoustrojowych, lecz także w różnych nowotworach, w tym w raku szyjki macicy, raku endometrium czy też w raku jajnika [2].

Piśmiennictwo

1. Afsar S., Turan G., Guney G., Sahin G., Talmac M.A., Afsar C.U. (2023) The relationship between furin and chronic inflammation in the progression of cervical intraepithelial neoplasia to cancer: a cross-sectional study. *Cancers (Basel)* 15(19): 4878, doi: 10.3390/cancers15194878. PMID: 37835572; PMCID: PMC10571943.
2. Aguilar-Cazares D., Chavez-Dominguez R., Marroquin-Muciño M., Perez-Medina M., Benito-Lopez J.J., Camarena A., Rumbo-Nava U., Lopez-Gonzalez J.S. (2022) The systemic-level repercussions of cancer-associated inflammation mediators produced in the tumor microenvironment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13: 929572, doi: 10.3389/fendo.2022.929572. PMID: 36072935; PMCID: PMC9441602.
3. Aoyama T., Takano M., Miyamoto M., Yoshikawa T., Kato K., Sakamoto T. et al. (2019) Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio was a predictor of lymph node metastasis in endometrial cancer patients. *Oncology* 96(5): 259–267.
4. Balescu I., Eftimie M., Petrea S., Diaconu C., Gaspar B., Pop L., Varlas V., Hasegan A., Martac C., Bolca C., Stoian M., Stroescu C., Zgura A., Bacalbasa N. (2024) Prognostic significance of preoperative inflammation markers on the long-term outcomes in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancers (Basel)* 16(2): 254, doi: 10.3390/cancers16020254. PMID: 38254745; PMCID: PMC10814080.
5. Bing R.S., Tsui W.L., Ding D.C. (2022) The association between diabetes mellitus, high monocyte/lymphocyte ratio, and survival in endometrial cancer: a retrospective cohort study. *Diagnostics (Basel)* 13(1): 44, doi: 10.3390/diagnostics13010044. PMID: 36611336; PMCID: PMC9818819.
6. Cong R., Kong F., Ma J., Li Q., Wu Q., Ma X. (2020) Combination of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio: a superior prognostic factor of endometrial cancer. *BMC Cancer* 20(1): 464, doi: 10.1186/s12885-020-06953-8. PMID: 32448185; PMCID: PMC7245911.
7. Chen W., Wang B., Zeng R., Wang T. (2021) Development and validation of a nomogram for the estimation of response to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Cancer Manag Res* 13: 1279–1289, doi: 10.2147/CMAR.S293268. PMID: 33603473; PMCID: PMC7884956.
8. Forget P., Khalifa C., Defour J.P., Latinne D., van Pel M.C., de Kock M. (2017) What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* 10(1): 1–4, doi:10.1186/S13104-016-2335-5.
9. Garg M., Bhati P., Balaji G., Sasidharan A., Kalavagunta S., Vs S., Dutta D. (2024) Hematological parameters at baseline: a novel prognostic factor for cervical cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy in South India. *Cureus* 16(9): 69461, doi: 10.7759/cureus.69461. PMID: 39411608; PMCID: PMC11478751.

10. Guo X., Tang J., He H., Jian L., Qiang O., Xie Y. (2024) Body composition and inflammation variables as the potential prognostic factors in epithelial ovarian cancer treated with Olaparib. *Front Oncol* 14: 1359635, doi: 10.3389/fonc.2024.1359635. PMID: 38725625; PMCID: PMC11079183.
11. Holub K., Busato F., Gouy S., Sun R., Pautier P., Genestie C., Morice P., Leary A., Deutsch E., Haie-Meder C. et al. (2020) Analysis of systemic inflammatory factors and survival outcomes in endometrial cancer patients staged I-III FIGO and treated with postoperative external radiotherapy. *J Clin Med* 9: 1441, doi: 10.3390/jcm9051441.
12. Huang H., Liu Q., Zhu L., Zhang Y., Lu X., Wu Y., Liu L. (2019) Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer. *Sci Rep* 9(1): 3284, doi: 10.1038/s41598-019-39150-0. PMID: 30824727; PMCID: PMC6397230.
13. Huang K., Xu S., Wang J., Ge L., Xu J., Jia X. (2023) Combined use of CA125, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio for the diagnosis of borderline and malignant epithelial ovarian tumors. *J Ovarian Res* 16(1): 37, doi: 10.1186/s13048-023-01106-4. PMID: 36759870; PMCID: PMC9912622.
14. Jeerakornpassawat D., Suprasert P. (2020) Potential predictors for chemotherapeutic response and prognosis in epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Obstet Gynecol Sci* 63(1): 55–63, doi: 10.5468/ogs.2020.63.1.55. PMID: 31970128; PMCID: PMC6962588.
15. Kobal B., Noventa M., Cvjeticanin B., Barbic M., Meglic L., Herzog M., Bordi G., Vitagliano A., Saccardi C., Skof E. (2018) Primary debulking surgery versus primary neoadjuvant chemotherapy for high grade advanced stage ovarian cancer: comparison of survivals. *Radiol Oncol* 52(3): 307–319, doi: 10.2478/raon-2018-0030. PMID: 30210049; PMCID: PMC6137361.
16. Kovács A.R., Sulina A., Kovács K.S., Lukács L., Török P., Lampé R. (2023) Prognostic significance of preoperative NLR, MLR, and PLR values in predicting the outcome of primary cytoreductive surgery in serous epithelial ovarian cancer. *Diagnostics (Basel)* 13(13): 2268, doi: 10.3390/diagnostics13132268. PMID: 37443662; PMCID: PMC10340209.
17. Krenn-Pilko S., Langsenlehner U., Thurner E.M. et al. (2014) The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. *Br J Cancer* 110(10): 2524–2530, doi:10.1038/BJC.2014.163.
18. Lei H., Xu S., Mao X., Chen X., Chen Y., Sun X., Sun P. (2021) Systemic immune-inflammatory index as a predictor of lymph node metastasis in endometrial cancer. *J Inflamm Res* 14: 7131–7142, doi: 10.2147/JIR.S345790. PMID: 34992410; PMCID: PMC8710076.
19. Leng J., Wu F., Zhang L. (2022) Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, or monocyte-to-lymphocyte ratio in endometrial neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 12: 734948, doi: 10.3389/fonc.2022.734948. PMID: 35651788; PMCID: PMC9149577.

20. Mallardo D., Fordellone M., White A., Ottaviano M., Sparano F., Bailey M., Facchini A.B., Ong S., Maiolino P., Caracò C., Church S., Cavalcanti E., Warren S., Budillon A., Cesano A., Simeone E., Chiodini P., Ascierio P.A. (2023) CD39 and LDHA affects the prognostic role of NLR in metastatic melanoma patients treated with immunotherapy. *J Transl Med* 21(1): 610, doi: 10.1186/s12967-023-04419-6. PMID: 37684649; PMCID: PMC10492378.
21. Mandaliya H., Jones M., Oldmeadow C., Nordman I.I. (2019) Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI). *Transl Lung Cancer Res* 8(6): 886-894, doi: 10.21037/tlcr.2019.11.16. PMID: 32010567; PMCID: PMC6976360.
22. Medici F., Ferioli M., Forlani L., Laghi V., Ma J., Cilla S., Buwenge M., Macchia G., Deodato F., Vadalà M., Malizia C., Tagliaferri L., Perrone A.M., De Iaco P., Strigari L., Arcelli A., Morganti A.G. (2023) Decoding the complexity of systemic inflammation predictors in locally advanced cervical cancer, with hemoglobin as the hidden key (the ESTHER Study). *Cancers (Basel)* 15(20): 5056, doi: 10.3390/cancers15205056. PMID: 37894423; PMCID: PMC10605166.
23. Ming-Sheng F., Mei-Ling D., Xun-Quan C., Yuan-Xin H., Wei-Jie Z., Qin-Cong P. (2022) Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and CEA as the potential prognostic biomarkers for colorectal cancer. *Can J Gastroenterol Hepatol* 4: 1–9, doi:10.1155/2022/3109165.
24. Misiewicz A., Dymicka-Piekarska V. (2023) Fashionable, but what is their real clinical usefulness? NLR, LMR, and PLR as a promising indicator in colorectal cancer prognosis: a systematic review. *J Inflamm Res* 16: 69–81, doi: 10.2147/JIR.S391932. PMID: 36643953; PMCID: PMC9833126.
25. Olingy C.E., Dinh H.Q., Hedrick C.C. (2019) Monocyte heterogeneity and functions in cancer. *J Leukoc Biol* 106(2): 309–322, doi:10.1002/JLB.4RI0818-311.
26. Ou Y., Liang S., Gao Q., Shang Y., Liang J., Zhang W., Liu S. (2024) Prognostic value of inflammatory markers NLR, PLR, LMR, dNLR, ANC in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis and systematic review. *Front Immunol* 15: 1482746, doi: 10.3389/fimmu.2024.1482746. PMID: 39493767; PMCID: PMC11527641.
27. Palaia I., Tomao F., Pinto A., Pernazza A., Santangelo G., D'Alessandris N., Manganaro L., Arno A., Donato V.D., Perniola G., Della Rocca C., Panici P.B. (2021) Response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: the role of immune-related factors. *In Vivo* 35(2): 1277–1283, doi: 10.21873/invivo.12379. PMID: 33622931; PMCID: PMC8045068.
28. Prabawa I.P.Y., Bhargah A., Liwang F., Tandio D.A., Tandio A.L., Lestari A.A.W., Budiana I.N.G., Manuaba I.B.A.P. (2019) Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a predictive value of hematological markers in cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 20(3): 863–868, doi: 10.31557/APJCP.2019.20.3.863. PMID: 30912405; PMCID: PMC6825764.

29. Psomiadou V., Prodromidou A., Galati E., Kostakis I.D., Maliaros A., Mamais I., Blontzos N., Lefkopoulos F., Iavazzo C., Vorgias G. (2021) The role of inflammation biomarkers in differential diagnosis of pelvic tumours of ovarian origin: a single-centre observational study. *Contemp Oncol (Pozn)* 25(1): 7–11, doi: 10.5114/wo.2021.105072. PMID: 33911975; PMCID: PMC8063895.
30. Qin L., Zhang L. (2024) The predictive value of serum inflammatory markers for the severity of cervical lesions. *BMC Cancer* 24(1): 780, doi: 10.1186/s12885-024-12561-7. PMID: 38943072; PMCID: PMC11212428.
31. Rao X.D., Zhang H., Xu Z.S., Cheng H., Shen W., Wang X.P. (2018) Poor prognostic role of the pretreatment platelet counts in colorectal cancer: a meta-analysis. *Medicine* 97(23): 10831, doi:10.1097/MD.00000000000010831.
32. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 71(1): 7–33, doi: 10.3322/caac.21654. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 71(4): 359, doi: 10.3322/caac.21669. PMID: 33433946.
33. Smith D., Raices M., Cayol F., Corvatta F., Caram L., Dietrich A. (2022) Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio a prognostic factor in non-small cell lung cancer patients who receive adjuvant chemotherapy? *Semin Oncol* 49(6): 482–489. doi: 10.1053/j.seminoncol.2023.01.006. PMID: 36775797.
34. Song H., Jeong M.J., Cha J., Lee J.S., Yoo J.G., Song M.J., Kim J.H., Lee S.J., Lee H.N., Yoon J.H. et al. (2021) Preoperative neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in non-endometrioid endometrial cancer. *Int J Med Sci* 18: 3712–3717, doi: 10.7150/ijms.64658.
35. Song L., Wu Q., Bai S., Zhao J., Qi J., Zhang J. (2024) Comparison of the diagnostic efficacy of systemic inflammatory indicators in the early diagnosis of ovarian cancer. *Front Oncol* 14: 1381268, doi: 10.3389/fonc.2024.1381268. PMID: 39015497; PMCID: PMC11250249.
36. Song Q., Xu S.X., Wu J.Z., Ling L., Wang S., Shu X.H., Ying D.N., Pei W.W., Wu Y.C., Sun S.F., Zhang Y.N., Zhou S.H., Shao Z.Y. (2023) The preoperative platelet to neutrophil ratio and lymphocyte to monocyte ratio are superior prognostic indicators compared with other inflammatory biomarkers in ovarian cancer. *Front Immunol* 14: 1177403, doi: 10.3389/fimmu.2023.1177403. PMID: 37457691; PMCID: PMC10347525.
37. Sowannakul A., Rodpenpear N., Ekbhum P., Tantitamit T. (2023) Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and platelet count for platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 24(11): 3765–3771, doi: 10.31557/APJCP.2023.24.11.3765. PMID: 38019234; PMCID: PMC10772778.
38. Tabatabaei F., Babadi S., Nourigheimasi S, Ghaedi A., Khanzadeh M., Bazrgar A., Gargari M.K, Khanzadeh S. (2024) Neutrophil to lymphocyte ratio as an assessment tool to differentiate between uterine sarcoma and myoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 24(1): 12, doi: 10.1186/s12885-023-11775-5. PMID: 38166889; PMCID: PMC10763287.

39. Takahashi R., Mabuchi S., Kawano M., Sasano T., Matsumoto Y., Kuroda H. et al. (2015) Prognostic significance of systemic neutrophil and leukocyte alterations in surgically treated endometrial cancer patients: a monoinstitutional study. *Gynecol Oncol* 137: 112–118, doi: 10.1016/j.ygyno.2015.02.006.
40. Tang Y., Hu H.Q., Tang Y.L., Tang F.X., Zheng X.M., Deng L.H. et al. (2021) Preoperative LMR and serum CA125 level as risk factors for advanced stage of ovarian cancer. *J Cancer* 12(19): 5923–5928, doi: 10.7150/jca.62090.
41. Tuntinarawat P., Tangmanomana R., Kittisiam T. (2024) Association between alteration of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, cancer antigen-125 and surgical outcomes in advanced stage ovarian cancer patient who received neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol Rep* 52: 101347, doi: 10.1016/j.gore.2024.101347. PMID: 38419812; PMCID: PMC10899061.
42. Turhan V.B., Ünsal A., Gök H.F. et al. (2021) Predictive value of preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in determining the stage of colon tumors. *Cureus*, doi:10.7759/cureus.18381.
43. Wang H.B., Xu X.T., Tian M.X., Ding C.C., Tang J., Qian Y., Jin X. (2023) Prognostic values of the prognostic nutritional index, geriatric nutritional risk index, and systemic inflammatory indexes in patients with stage IIB-III cervical cancer receiving radiotherapy. *Front Nutr* 10: 1000326, doi: 10.3389/fnut.2023.1000326. PMID: 36937347; PMCID: PMC10017984.
44. Wang J., Liu Y., Mi X., Shao M., Liu L. (2020) The prognostic value of prognostic nutritional index (PNI) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) for advanced non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapeutics. *Ann Palliat Med* 9(3): 967–978, doi: 10.21037/apm.2020.04.31. PMID: 32389020.
45. Wang L., Dong Y. (2024) Peripheral blood immune cell parameters in patients with high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and cervical cancer and their clinical value: a retrospective study. *Peer J* 12: 17499, doi: 10.7717/peerj.17499. PMID: 38846752; PMCID: PMC11155673.
46. Winarno G.N.A., Pasaribu M., Susanto H., Nisa A.S., Harsono A.B., Yuseran H., Suardi D., Trianasari N. (2021) The platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios in predicting response to platinum-based chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 22(5): 1561–1566, doi: 10.31557/APJCP.2021.22.5.1561. PMID: 34048186; PMCID: PMC8408401.
47. Winarno G.N.A., Harsono A.B., Suardi D., Salima S., Mantilidewi K.I., Bayuaji H., Mulyantari A.I., Yulianto F.A., Susiarno H. (2024) Nomogram development for predicting ovarian tumor malignancy using inflammatory biomarker and CA-125. *Sci Rep* 14(1): 15790, doi: 10.1038/s41598-024-66509-9. PMID: 38982118; PMCID: PMC11233513.
48. Winata I.G.S., Pradnyana I.W.A.S., Yusrika M.U., Pradnyaandara I.G.B.M.A., Pradnyadevi P.A.S. (2024) Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as an early prognostic marker in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 25(6): 1921–1927, doi: 10.31557/APJCP.2024.25.6.1921. PMID: 38918652; PMCID: PMC11382835.

49. Wojtukiewicz M.Z., Sierko E., Hempel D., Tucker S.C., Honn K.V. (2017) Platelets and cancer angiogenesis nexus. *Cancer Metastasis Rev* 36(2): 249–262.
50. Xu S., Cao S., Geng J., Wang C., Meng Q., Yu Y. (2021) High prognostic nutritional index (PNI) as a positive prognostic indicator for non-small cell lung cancer patients with bone metastasis. *Clin Respir J* 15(2): 225–231, doi: 10.1111/crj.13288. PMID: 33037791.
51. Yoshida A., Sarian L.O., Marangoni M. Jr, Firmano I.C., Derchain S.F. (2020) Diagnostic value of the neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and thrombocytosis in the preoperative investigation of ovarian masses. *Rev Bras Ginecol Obstet* 42(7): 397–403, doi: 10.1055/s-0040-1712991. PMID: 32559800; PMCID: PMC10309221.
52. Yu J., Huang L., Dong T., Cao L. (2024) Prediction of outcomes after chemoradiotherapy for cervical cancer by neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *J Obstet Gynaecol* 44(1): 2361858, doi: 10.1080/01443615.2024.2361858. PMID: 38864403.
53. Yuan J., Wang Q., Cheng J., Wang J., Zhang Y. (2023) Using preoperative control nutritional status scores as prognostic factors for endometrial cancer. *Front Oncol* 13: 1126576, doi: 10.3389/fonc.2023.1126576. PMID: 37182171; PMCID: PMC10169710.
54. Yun T.H., Jeong Y.Y., Lee S.J., Choi Y.S., Ryu J.M. (2022) Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in preoperative differential diagnosis of benign, borderline, and malignant ovarian tumors. *J Clin Med* 11(5): 1355, doi: 10.3390/jcm11051355. PMID: 35268446; PMCID: PMC8911107.
55. Zhao Z., Zhao X., Lu J., Xue J., Liu P., Mao H. (2018) Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies. *Arch Gynecol Obstet* 297(4): 849–857, doi:10.1007/S00404-018-4678-4688.

Selected immune inflammatory markers as prognostic factors in patients with gynecological cancers

Streszczenie. Przewlekły, uogólniony stan zapalny często towarzyszy chorobom nowotworowym, ma istotny wpływ na progresję guza nowotworowego oraz powstawanie przerzutów. Parametry krwi obwodowej, w tym białe krwinki (WBC), neutrofile (NEU), limfocyty (LYM) oraz płytki krwi (PLT), są związane z zapaleniem ogólnoustrojowym. Poza tym stosunek stężeń neutrofilów do limfocytów (NLR), stosunek stężeń płytek krwi do limfocytów (PLR) oraz iloraz poziomów limfocytów do monocytów (LMR) są wskaźnikami prognostycznymi u pacjentów leczonych z powodu chorób onkologicznych. Publikację opracowano w celu przedstawienia zwięzłego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego roli czynników zapalnych na podstawie oceny wskaźników NLR, LMR, PLR i SII u pacjentek leczonych z powodu nowotworów ginekologicznych. U pacjentek z rakiem szyjki macicy wykazano, że podwyższony poziom wskaźników stanu zapalnego (NLR i PLR) bezpośrednio koreluje z gorszym przeżyciem całkowitym. Czynniki zapalne mają ponadto zastosowanie w różnicowaniu zmian łagodnych występujących na szyjce macicy od zaawansowanego nowotworu. U pacjentek z rakiem endometrium, wskaźniki stanu

zapalnego mogą być wykorzystywane nie tylko w predykcji przeżyć całkowitych, lecz także do prognozowania gorszego rokowania, szczególnie u pacjentek w zaawansowanych stadiach choroby. Wykazano ponadto, że NLR może mieć znaczenie w różnicowaniu mięsaków od mięśniaków macicy. W guzach jajnika poziom stanu zapalnego znajduje zastosowanie w przewidywaniu możliwości przeprowadzenia optymalnej cytoredukcji oraz w przewidywaniu oporności na leczenie pochodnymi platyny. Podsumowując, należy podkreślić, iż czynniki zapalne mają zastosowanie w ginekologii onkologicznej, co być może umożliwi lepsze dopasowanie rodzaju zastosowanego leczenia poprzez minimalizację ryzyka niepotrzebnych powikłań i zmaksymalizowanie efektywności terapii w przyszłości.

Słowa kluczowe: nowotwór narządów płciowych, NLR, LMR, PLR, rokowanie

Abstract. Systemic inflammation is often associated with cancer and has a significant impact on tumor progression and metastasis formation. Peripheral blood parameters, including white blood cells (WBC), neutrophils (NEU), lymphocytes (LYM), and platelets (PLT), are linked to systemic inflammation. Furthermore, the ratio of neutrophils to lymphocytes (NLR), the ratio of platelets to lymphocytes (PLR), and the ratio of lymphocytes to monocytes (LMR) are prognostic factors in patients undergoing cancer treatment. The aim of this review is to provide a concise overview of the literature regarding the role of inflammatory factors, based on the evaluation of NLR, LMR, PLR, and SII indices, in patients treated for gynecological cancers. In cervical cancer patients, it has been shown that elevated levels of inflammatory markers (NLR and PLR) directly correlate with worse overall survival. Additionally, inflammatory factors are useful in differentiating benign lesions of the cervix from advanced cancer. In endometrial cancer patients, inflammatory markers can be used not only to predict overall survival but also to indicate worse prognosis, particularly in patients with advanced stages of the disease. Furthermore, it has been shown that NLR may play a role in differentiating sarcomas from uterine fibroids. In ovarian tumors, the level of inflammation is useful in predicting the possibility of optimal cytoreduction and in predicting resistance to platinum-based therapies. In conclusion, it is important to highlight that inflammatory factors play a role in gynecological oncology, potentially allowing for more personalized treatment plans, reducing the risk of avoidable complications, and enhancing the overall effectiveness of therapy in the future.

Key words: gynaecological cancer, NLR, LMR, PLR, prognosis

Leczenie operacyjne oszczędzające płodność oraz postępowanie umożliwiające zachowanie zdolności prokreacyjnych u pacjentek leczonych z powodu chorób nowotworowych

Małgorzata Walentowicz-Sadłecka

Wprowadzenie

W związku ze wzrostem liczby zachorowań na nowotwory oraz z poprawą odsetka przeżyć pacjentów liczba osób po leczeniu onkologicznym stale wzrasta. Uważa się, iż upośledzenie płodności w tej grupie chorych jest jednym z najbardziej dotkliwych działań ubocznych leczenia onkologicznego. Ochrona płodności stała się w ciągu ostatnich dekad istotnym zagadnieniem w leczeniu nowotworów u młodych dorosłych i dzieci. Celem pracy jest przedstawienie aktualnie dostępnych metod zachowania płodności w grupie pacjentów leczonych z powodu chorób nowotworowych.

Leczenie chirurgiczne oszczędzające płodność (*fertility sparing surgery, FSS*)

Zgodnie z zaleceniami europejskich towarzystw naukowych leczenie operacyjne oszczędzające płodność polega na postępowaniu chirurgicznym zachowującym macicę oraz co najmniej część jednego jajnika, ma to na celu zapewnienie warunków umożliwiających uzyskanie naturalnej ciąży [29]. W sytuacji gdy oba jajniki są makroskopowo zajęte przez proces nowotworowy lub gdy występuje wysokie ryzyko wznowy, rozważa się operację z obustronnym usunięciem przydatków i pozostawieniem macicy. Celem chirurgii oszczędzającej płodność jest umożliwienie pacjentkom zajście w ciążę zarówno naturalnie, jak i z użyciem metod wspomaganego rozrodu, z wykorzystaniem ich własnej macicy oraz własnych oocytów lub oocytów pozyskanych od dawczyni. W momencie rozpoczęcia leczenia potencjalnie upośledzającego płodność pacjentkom winno się przedstawić wszystkie możliwe do zastosowania metody leczenia oszczędzającego [29].

Rak szyjki macicy

Po zakończeniu wielośrodkowego, prospektywnego badania przeprowadzonego przez Schmelera i wsp., oceniającego wyniki i bezpieczeństwo onkologiczne leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadiach IA2–IB1, zaproponowano zasady włączenia pacjentek pragnących zachować płodność do leczenia

Wydział Medyczny, Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich
Oddział Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, Regionalny Szpital Specjalistyczny w Grudziądzu

oszczędzającego [32]. Aby ustalić możliwość leczenia zachowującego płodność, należy przed operacją wykonać rezonans miednicy mniejszej (MRI) lub eksperckie badanie ultrasonograficzne (określając rozmiar guza, głębokość inwazji podścieliska, odległość do ujścia wewnętrznego szyjki macicy, obecność podejrzanych węzłów chłonnych). Ocena radiologiczna z użyciem tomografii komputerowej i/lub PET-CT winna być wykonana w celu wykluczenia przerzutów odległych. Aby w pełni ustalić rozpoznanie, należy wyciąć stożek szyjki macicy (wykonać konizację) i wyłyżczkować kanał szyjki macicy. Konizacja z oceną materiału pooperacyjnego przez doświadczonego patologa umożliwi potwierdzenie stopnia zaawansowania raka szyjki macicy, pozwalającego na rozpatrywanie leczenia oszczędzającego. Aby możliwe było rozważanie leczenia oszczędzającego płodność, stadium zaawansowania klinicznego nowotworu nie powinno przekraczać stopnia IA2–IB1 według FIGO (Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników), wielkość guza winna być do 2 cm oraz niezbędne jest ustalenie występowania korzystnego podtypu histologicznego (rak płaskonabłonkowy dowolnego stopnia lub gruczolakorak w stopniu G1 lub G2), a także konieczne jest stwierdzenie braku inwazji limfatyczno-naczyniowej (LVSI ujemne). W materiale tkankowym po konizacji możliwa jest ocena głębokości inwazji (nieprzekraczająca 10 mm) oraz ustalenie negatywnych marginesów cięcia (większych od 1,0 mm), a dodatkowo wykonane wyłyżczkowanie kanału szyjki macicy pozwala potwierdzić ujemny wynik w kierunku procesu złośliwego i dysplazji wysokiego stopnia w kanale szyjki macicy. W przypadku stwierdzenia guza 2–4 cm możliwe jest wykonanie radykalnej trachelektomii (radykalnego usunięcia szyjki macicy z przymaciczami i marginesem pochwy) z dostępu brzuszego, choć leczenie oszczędzające płodność w sytuacji, gdy guz przekracza 2 cm, jest postępowaniem obciążonym wyższym ryzykiem wznowy i uważa się je za eksperymentalne [29]. Po opublikowaniu danych dotyczących wyników zastosowania chirurgii małoinwazyjnej u pacjentek z rakiem szyjki (LACC Trial) leczenie z użyciem technik małoinwazyjnych (*minimally invasive surgery*, MIS) laparoskopowych i robotycznych zarezerwowane zostało dla wyselekcjonowanych przypadków chorych z rakiem szyjki macicy [2]. Podobnie w kolejnych badaniach ustalono istnienie gorszych wyników leczenia po zastosowaniu MIS [7].

Zgodnie z rekomendacjami europejskich towarzystw naukowych do zakwalifikowania pacjentki do leczenia oszczędzającego płodność niezbędna jest wnikliwa ocena węzłów chłonnych [10]. Obecność przerzutów w węzłach chłonnych dyskwalifikuje pacjentkę z leczenia operacyjnego, a wówczas wdrożone winny zostać metody chemioradioterapii i brachyterapii. Celem chirurgii oszczędzającej płodność jest także resekcja zmiany z marginesem tkanek wolnych od nacieku, co wymaga oceny marginesów w badaniach śródoperacyjnych, szczególnie górnego marginesu resekcji. Wnikliwa ocena przedoperacyjna niezbędna jest do zakwalifikowania pacjentki do procedur zachowujących płodność. Do procedur chirurgicznych oszczędzających płodność (FST *fertility sparing therapy*, terapie oszczędzające płodność) zalicza się: konizację, prostą trachelektomię, pochwową trachelektomię radykalną oraz trachelektomię z dostępu brzuszego [9]. Procedury te umożliwiają pacjentkom zajście w naturalną ciążę, choć ciąża po operacji

oszczędzającej płodność winna być uważana za ciążę wysokiego ryzyka i prowadzona w ośrodku perinatologicznym dysponującym odpowiednio wykwalifikowaną kadrą medyczną [17]. Niejednokrotnie niezbędne jest wykonanie cięcia cesarskiego, szczególnie w przypadkach założenia szwu szyjkowego z dostępu brzuszno- [30]. Przeprowadzono międzynarodowe, wieloośrodkowe, retrospektywne badanie FERTISS, skoncentrowane na pacjentkach leczonych za pomocą terapii oszczędzających (FST), analizowano czas leczenia FST w odniesieniu do uzyskania ciąży, prób poczęcia i metod zajścia w ciążę, wskaźniki poronień, procedury profilaktyczne zmniejszające ryzyko porodu przedwczesnego, czas trwania ciąży oraz sposób porodu. Spośród 733 pacjentek leczonych w 44 ośrodkach w 13 krajach 49,7% próbowało zajść w ciążę w trakcie średniego okresu obserwacji wynoszącego 72 miesiące, a 22,6% (166/733) pacjentek osiągnęło udaną ciążę. Wskaźnik sukcesu był istotnie wyższy po zabiegu konizacji i prostej trachelektomii (63,2%; 122/193) w porównaniu z trachelektomią radykalną (25,7%; 44/171, $p < 0,001$). Dostępne dane perinatologiczne wskazują, że 89,5% (111/124) pacjentek zaszło w ciążę naturalnie. Nie stwierdzono istotnej różnicy we wskaźniku poronień w pierwszej ciąży ani w odsetku żywych urodzeń między pacjentkami po zabiegach nieradykalnych (zabiegu konizacji i prostej trachelektomii) a radykalnych. Przedwczesny poród (<38 tygodni) występował częściej po zabiegach radykalnych niż nieradykalnych (76,5% vs. 57,7%, $p = 0,15$). Prawie wszystkie pacjentki (97,3%; 73/75), które przeszły regularną ultrasonograficzną ocenę szyjki macicy w ciąży z późniejszymi procedurami profilaktycznymi, urodziły żywe dziecko w porównaniu z 30,6% (15/49) kobiet bez takiego nadzoru, $p < 0,001$. Wyżej przytoczone wieloośrodkowe, międzynarodowe badania potwierdzają zadowalające wyniki perinatologiczne po leczeniu oszczędzającym u pacjentek z rakiem szyjki macicy [17].

Rak endometrium

Rak endometrium jest obecnie najczęściej występującym nowotworem żeńskich narządów płciowych w Europie i w Polsce również. Szacunkowa liczba nowych przypadków w Europie w 2022 roku wyniosła ponad 124 800, z 30 272 zgonami [22]. Zarówno towarzystwa europejskie, jak i Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej opracowało zalecenia dotyczące diagnostyki, kwalifikacji do leczenia chirurgicznego, w tym też leczenia oszczędzającego płodność [11, 34]. Leczenie oszczędzające płodność może być rozważane u pacjentek planujących zajście w ciążę z atypową hiperplazją/neoplazją nabłonkową (AH/EIN) lub rakiem endometrioidalnym w stopniu 1. bez inwazji myometrium [29]. Istotną rolę w leczeniu zachowującym płodność odgrywa histeroskopia [20, 40] oraz leczenie farmakologiczne – terapia pochodnymi progesteronowymi (octan medroksyprogesteronu, system wewnątrzmaciczny z lewonorgestrellem) [35, 39]. Rozpoznanie raka endometrium postawione po wykonaniu histeroskopii cechuje się większą zgodnością z wynikiem ostatecznym, chociaż histeroskopia związana jest z wyższym odsetkiem pozytywnych cytologii z płynu z otrzewnej, to jednak

fakt ten nie ma wpływu na całkowite przeżycia w porównaniu z zabiegiem wyłyżeczkowania [25]. Ocena głębokości naciekania mięśnia macicy i podścieliska szyjki winna być wykonana za pomocą badania rezonansu miednicy mniejszej MRI lub badania ultrasonograficznego wykonanego przez doświadczonego eksperta ultrasonografii ginekologiczno-onkologicznej. Po spełnieniu warunków włączenia do leczenia zachowującego płodność pacjentki muszą zostać poinformowane, iż leczenie to nie jest standardową terapią. Tylko pacjentki chcące zachować płodność, gotowe na regularne kontrole mogą być kwalifikowane do terapii zachowawczej. Winny być ponadto poinformowane o konieczności następczej operacji radykalnej w przypadku niepowodzenia leczenia lub po zakończeniu planów prokreacyjnych [11]. Obecnie lekarze nie dysponują randomizowanymi badaniami klinicznymi porównującymi wyniki leczenia w grupie kobiet leczonych zachowawczo i operacyjnie. Opublikowane dotychczas badania dotyczą różnych metod leczenia oszczędzającego płodność [41]. W opublikowanych rekomendacjach zalecana jest doszczętna resekcja histeroskopowa zmiany nowotworowej endometrium z następowym leczeniem hormonalnym (octan medroksyprogesteronu (400–600 mg/dobę) lub octan megestrolu (160–320 mg/dobę); można również rozważyć leczenie za pomocą wkładki wewnątrzmacicznej z lewonorgestrellem w połączeniu z doustnymi progestagenami, z zastosowaniem lub bez analogów hormonu uwalniającego gonadotropiny [11]. W celu dokonania oceny odpowiedzi na leczenie należy wykonać histeroskopię z biopsją endometrium i badania obrazowe po 3–4 i 6 miesiącach. Jeżeli po pół roku nie uzyskano odpowiedzi na leczenie zachowawcze, zalecana jest standardowa procedura chirurgiczna [11]. Ze względu na częste występowanie nawrotów choroby po zakończeniu planów prokreacyjnych zaleca się wykonanie histerektomii z obustronnym usunięciem jajników i jajowodów. Zachowanie jajników można rozważyć w zależności od wieku pacjentki i czynników ryzyka. U starszych pacjentek (powyżej 35. roku życia) i u tych, które nie zaszły w ciążę, zaobserwowano wyższe ryzyko nawrotu po leczeniu oszczędzającym płodność, dlatego też pacjentki z tej grupy powinny być poddane szczególnie wnikliwej obserwacji [23]. W grupie kobiet poddanych metodom wspomaganego rozrodu (IVF z ICSI) odnotowano wyższy odsetek ciąży po zastosowaniu wkładki wewnątrzmacicznej z lewonorgestrellem w porównaniu z grupą leczoną doustnymi pochodnymi progesteronowymi [26]. Wyniki położnicze po leczeniu zachowawczym pacjentek z rakiem endometrium zostały przeanalizowane przez De Rocco i wsp. W metaanalizie obejmującej 1036 kobiet, z których 82,8% osiągnęło remisję po leczeniu zachowawczym, wykazano, że około 56% kobiet osiągnęło ciążę. Spośród nich 20% kobiet doświadczyło poronienia, a 77,2% kobiet urodziło żywe dziecko. Po przeprowadzonej analizie autorzy podkreślają, że leczenie oszczędzające płodność u kobiet z rakiem lub hiperplazją endometrium wiąże się z dużą szansą na uzyskanie ciąży i wysokim wskaźnikiem żywych urodzeń, choć wymaga przeprowadzenia dalszych, randomizowanych badań [15].

Rak jajnika oraz guzy jajnika o granicznej złośliwości (*borderline ovarian tumors*)

Rak jajnika

Rokowanie w przypadku raka jajnika jest niepewne, odsetek nawrotów wysoki, a całkowite przeżycie 5-letnie sięga około 40% w najlepszych ośrodkach onkologicznych, tak też decyzja o wdrożeniu leczenia oszczędzającego jest niezwykle trudna i może być podejmowana w wąskiej wyselekcjonowanej grupie pacjentek. Pacjentkom, które pragną zachować płodność, należy zaproponować konsultację specjalisty z dziedziny medycyny rozrodu, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia onkologicznego.

Optymalną sytuacją jest utworzenie zespołu interdyscyplinarnego [29]. W przypadku konieczności wykonania obustronnego usunięcia przydatków można rozważyć leczenie operacyjne oszczędzające macicę (przy założeniu prawidłowej błony śluzowej macicy – potwierdzonej za pomocą histeroskopii oraz prawidłowej surowicówki). Do operacji oszczędzających jajnik mogą być kwalifikowane pacjentki z następującymi, korzystnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak: guz graniczny jajnika w każdym stadium (bez inwazyjnych wszczepów otrzewnowych), niezależnie od mikroinwazji w jajniku; guzy komórek germinalnych (wszystkie stadia); guzy komórek ziarnistych w stadium IA i IC1; guzy komórek Sertolego-Leydiga o G1 i G2 w stadium IA; rak surowiczy niskiego stopnia i rak endometrioidalny niskiego stopnia w stadium IA i IC1; rak surowiczy wysokiego stopnia w stadium IA; rak śluzowy w stadium IA i IC1; rak śluzowy naciekający w stadium IA; lub rak jasnokomórkowy w stadium IA i IC1 [29].

Do operacji obustronnego wyluszczenia guzów mogą być kwalifikowane pacjentki z granicznymi guzami jajnika (guzy typu *borderline* surowicze i śluzowe), po poinformowaniu chorych o relatywnie wysokim ryzyku lokalnego nawrotu choroby (sięgającym 30%), przy braku wpływu na ogólne przeżycie, ale z lepszymi wynikami płodności [28]. W przypadku laparoskopowej chirurgii oszczędzającej płodność czas do nawrotu choroby był krótszy, przy podobnym wskaźniku nawrotów i przeżyciach całkowitych [8, 36].

Ocena rezerwy jajnikowej powinna być przeprowadzana z użyciem tych samych metod co u kobiet bez nowotworów (np. oznaczenie stężenia hormonu antymüllerowskiego (AMH) i liczby pęcherzyków antralnych), chociaż interpretacja wyników może być trudna u pacjentek z guzami jajników. Podczas planowania leczenia oszczędzającego płodność wiek pacjentki jest ważniejszym czynnikiem rokowniczym oceny rezerwy jajnikowej niż wartości stężeń hormonu antymüllerowskiego i liczby pęcherzyków antralnych (*antral follicle count*, AFC). Pojedyncze wskaźniki rezerwy jajnikowej przed leczeniem onkologicznym nie powinny być stosowane jako przewodnik w zakresie leczenia chirurgicznego oszczędzającego płodność [12].

Kontrolowana hiperstymulacja jajników (COH) może być zaproponowana kobietom z rakiem jajnika, lecz tylko tym z korzystnymi czynnikami prognostycznymi. Stymulacji jajników i pobrania komórek jajowych w celu zachowania

płodności nie zaleca się przed ustaleniem ostatecznego rozpoznania histopatologicznego i przed wykonaniem pełnego stagingu operacyjnego. Po ustaleniu korzystnych rokowniczo cech nowotworu możliwe jest zamrażanie tkanki jajnikowej oraz pobieranie niedojrzałych oocytów do IVM (*in vitro maturation* – dojrzewania *in vitro* pobranych, niedojrzałych oocytów), zastosowanie wtryfikacji dojrzałych oocytów w przypadku bilateralnej ooforektomii [8, 33]. Kontrolowana hiperstymulacja jajników i pobranie oocytów nie jest przeciwwskazane u pacjentek z guzami granicznymi jajnika, nawet w zaawansowanym stopniu, o ile dokonano całkowitej resekcji zmian. W raku jajnika, w przypadku leczenia adjuwantowego chemioterapią (CHTH), czas stymulacji i pobrania komórek jajowych zależy od decyzji wielodyscyplinarnego konsylium ekspertów. Czynności te mogą być przeprowadzone najlepiej przed CHTH lub przynajmniej 6 miesięcy po chemioterapii. Zalecane jest, aby oceniać rezerwę jajnikową przed procedurą mrożenia komórek jajowych nie prędzej niż 6 miesięcy po zabiegu operacyjnym FSS i nie szybciej niż 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii. W przypadku guzów granicznych po FSS nie ma przeciwwskazań do zachodzenia w ciążę bezpośrednio po leczeniu operacyjnym. Pacjentki wymagające zastosowania technik wspomaganego rozrodu, z IVF włącznie, mogą być skierowane na IVF w przypadkach zaawansowanego stadium granicznego guza jajnika, po całkowitym usunięciu zmian i braku inwazyjności implantów, bezpośrednio po operacji oszczędzającej płodność. U pacjentek z rakiem jajnika zaleca się odczekanie około pół roku po procedurze oszczędzającej płodność z wykonaniem IVF [18, 29].

Po leczeniu oszczędzającym płodność niezbędna jest wnikliwa ocena stanu klinicznego, z badaniem USG, rezonansem magnetycznym miednicy mniejszej i oznaczaniem markerów nowotworowych w surowicy krwi (początkowo co 3 miesiące, rezonans raz w roku). Nadzór po FSS w czasie ciąży opierać się winien na USG wykonywanym przez doświadczonego ultrasonografistę, natomiast oznaczanie markerów nowotworowych w czasie ciąży nie jest rekomendowane [27]. Karmienie piersią zalecane jest na zasadach ogólnych. Po zakończeniu planów prokreacyjnych można wykonać rutynową operację uzupełniającą u pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, oceniając każdy przypadek indywidualnie. U pacjentek z guzami typu *granulosa cell tumors* (ziarniszczak) należy rozważyć dodatkowo usunięcie macicy [3]. U pacjentek z guzami granicznymi i rakiem jajnika po przeprowadzeniu operacji uzupełniającej (po obustronnym usunięciu przydatków) można warunkowo wdrożyć terapię hormonalną po przedstawieniu chorej zalet i ryzyka i uwzględnieniu podtypu histologicznego [13].

Onkofertility

W 2007 roku profesor Teresa Woodruff wprowadziła nowy termin „onkofertility” (*oncofertility*), aby opisać połączenie dwóch dziedzin: onkologii i zachowania płodności (*fertility*). Onkofertility to obecnie dynamicznie rozwijająca się gałąź medycyny, która obejmuje dwie główne dziedziny: onkologię i medycynę rozrodu. Istnieją dwa kluczowe aspekty onkofertility – zachowanie i przywracanie płodności [38]. Zachowanie płodności (*fertility preservation*, FP) to procedura,

która polega na przechowywaniu tkanek rozrodczych (takich jak nasienie, komórki jajowe czy zarodki) przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego. U kobiet może ona obejmować mrożenie komórek jajowych lub przechowywanie tkanki jajnika. U mężczyzn najczęściej stosuje się bankowanie nasienia. W niektórych przypadkach mogą być stosowane techniki do niedawna uważane jako eksperymentalne, takie jak transpozycja jajnika lub krioprezerwacja tkanki jajnika. Tymczasem proces przywracania płodności dotyczy wysiłków mających na celu odtworzenie płodności u osób po leczeniu onkologicznym. Może on obejmować takie metody, jak wykorzystanie przechowywanych komórek jajowych lub nasienia w celu wspomaganie rozrodu lub nowe techniki, m.in. przeszczepienie tkanki jajnika [38].

Dziedzina zachowania płodności (FP) rozwinęła się w ciągu ostatnich dwóch dekad w sposób istotny, co spowodowane było rosnącym uznaniem potencjalnej utraty płodności jako bardzo istotnego skutku ubocznego leczenia onkologicznego oraz rozwojem technologii umożliwiających witrifikację oocytów (ultraszybki proces mrożenia, który zapobiega tworzeniu się kryształów lodu wewnątrz komórki) i krioprezerwację tkanki jajnikowej w celu późniejszego auto-przeszczepienia. Doprowadziło to do powszechnego, choć nierównego, dostępu do procedur zachowania płodności dla wielu kobiet i młodych dziewcząt [1, 6, 21, 24]. Bardzo szybki rozwój tej dziedziny w praktyce klinicznej, przy ograniczonych danych dotyczących wyników badań naukowych, spowodował powstanie konieczności oceny podstawowych dowodów oraz opracowania wytycznych, które pomogłyby w bezpiecznym i skutecznym wdrażaniu nowych procedur mających na celu zachowanie płodności pacjentek leczonych z powodu chorób onkologicznych. Europejskie Towarzystwo Rozrodu i Niepłodności (ESHRE – *European Society of Human Reproduction and Embryology*) w 2020 roku opublikowało rekomendacje dotyczące zachowania płodności u kobiet [16].

Rekomendowane w zaleceniach ESHRE metody zależą od wieku kobiety, jej stanu zdrowia oraz możliwości czasowych odroczenia leczenia onkologicznego w celu wdrożenia procedur zachowania płodności. Do czterech grup metod rekomendowanych przez ESHRE zalicza się:

- 1) **krioprezerwację oocytów** (mrożenie komórek jajowych) – najczęściej zalecana metoda dla kobiet, które mogą opóźnić zachowanie płodności do czasu po rozpoczęciu leczenia onkologicznego. Oocyty są pobierane i mrożone do późniejszego wykorzystania. Metoda polecana jest dla kobiet, które mają jeszcze funkcję jajników (czyli przed menopauzą), zalecana jest po kontrolowanej stymulacji jajników (*controlled ovarian hyperstimulation* – COH) w celu uzyskania większej liczby oocytów. Przy obecnych protokołach *random start*, które polegają na rozpoczęciu stymulacji w dowolnym momencie cyklu miesięcznego, jest bardziej korzystna, gdyż nie powoduje istotnego opóźnienia leczenia onkologicznego. Stosowane są ponadto protokoły podwójnej stymulacji jajników w tym samym cyklu. Stymulacja rozpoczyna się, jak zwykle, w 2. lub 3. dniu cyklu miesięczkowego i trwa zazwyczaj do 14 dni. Druga (a nawet trzecia) stymulacja jajników rozpoczyna się kilka dni po pobraniu komórek jajowych, co pozwala na uzyskanie większej liczby oocytów (dwukrotna stymulacja w jednym cyklu) [19];

- 2) **krioprezerwację zarodków** – polega na mrożeniu zarodków, po zapłodnieniu nasieniem pobranych oocytów. Metoda ta jest odpowiednia dla kobiet, które mają partnera lub są gotowe skorzystać z nasienia dawcy [24];
- 3) **krioprezerwację tkanki jajnikowej** – odpowiednia opcja dla kobiet, które potrzebują natychmiastowego wdrożenia procedur zachowania płodności (np. przed rozpoczęciem chemioterapii). Tkanka jajnikowa jest pobierana w trakcie laparoskopii, mrożona i może zostać później ponownie przeszczepiona w miejsce orto- lub heterotopowe (do miednicy mniejszej, lub w inne miejsce) [37]. Krioprezerwacja tkanki jajnikowej do roku 2019 pozostawała metodą eksperymentalną, gdyż uważano, że wiąże się z wyższym ryzykiem powikłań, ponadto istniały obawy przed ponownym wszczepieniem komórek nowotworowych w przypadku białaczek; obecnie nie jest już to metoda eksperymentalna, która wymagałaby dodatkowych zgód komisji bioetycznych [16]. Krioprezerwacja tkanki jajnikowej nie jest jeszcze tak dobrze ugruntowaną metodą jak mrożenie oocytów czy zarodków [14, 37];
- 4) **supresję jajników podczas chemioterapii** – polega na stosowaniu analogów GnRH (np. agonistów GnRH) podczas chemioterapii, aby chronić jajniki przed uszkodzeniami jatrogennymi. Jednak skuteczność tej metody jest nadal przedmiotem badań naukowych i może być większa w zachowaniu funkcji endokrynologicznej jajnika niż w gwarantowaniu zachowania płodności [16].

W wytycznych opublikowanych przez Europejskie Towarzystwo Rozrodczości i Endokrynologii podkreślone jest znaczenie omówienia kwestii zachowania płodności przed rozpoczęciem jakiegokolwiek terapii, która może wpłynąć na płodność, najlepiej ze specjalistą endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości. Zachowanie płodności, zwłaszcza krioprezerwacja oocytów lub zarodków, wymaga czasu na stymulację jajników i pobranie oocytów. Dla kobiet, które mają ograniczony czas przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego, rozważa się krioprezerwację tkanki jajnikowej, ponieważ może być przeprowadzona szybciej. Skuteczność metod zachowania płodności zależy od wielu czynników, w tym od wieku kobiety, jakości komórek jajowych oraz wybranej metody przechowywania. Należy podkreślić, iż w ostatnich latach nastąpił przełom w technikach mrożenia i zastosowanie witrifikacji umożliwiło burzliwy rozwój onkofertylity. W dzisiejszych czasach witrifikacja oocytów pozwala uzyskać wskaźnik przeżywalności oocytów powyżej 90%, a wskaźniki zapłodnienia – ponad 75% i ciąż – 32–65% na transfer zarodków, co stanowi niewiele niższe wartości w porównaniu z procedurami z oocytami świeżymi [14, 37]. Eliminuje ponadto problemy kwestii etycznych i prawnych związanych z zamrożonymi zarodkami i ich własnością. Pacjentki muszą być w pełni poinformowane o ryzyku, korzyściach i ograniczeniach każdej z metod zachowania płodności. Decyzja powinna być podejmowana we współpracy z lekarzem oraz specjalistą endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości. Kobiety muszą być poinformowane o kosztach przechowywania gamet i zarodków oraz o aspektach prawnych związanych z ich przechowywaniem, w tym dysponowaniem niewykorzystanymi materiałami.

Po zakończeniu leczenia onkologicznego pacjentki, które poddały się procedurom zachowania płodności, mogą rozważyć takie opcje, jak zapłodnienie pozaustrojowe (*in vitro fertilisation*, IVF) z wykorzystaniem ich zamrożonych oocytów, zarodków lub tkanki jajnikowej. Alternatywą względem sytuacji, gdy funkcja jajników została uszkodzona (np. skutek chemioterapii), może być darowizna komórek jajowych lub darowizna zarodków [16]. Zachowanie płodności jest szczególnie ważne, ponieważ daje osobom, które przeżyły chorobę nowotworową, możliwość rozważenia opcji budowania rodziny w przyszłości, nawet jeśli przeszły leczenie, które mogłoby doprowadzić do niepłodności. Niezbędne pozostaje udzielanie poradnictwa w zakresie płodności w ramach procesu leczenia onkologicznego, aby pacjenci byli świadomi istniejących opcji terapeutycznych już na wczesnym etapie leczenia [16].

Przeszczep macicy (*uterus transplantation*, UTx)

Przeszczepienie macicy to leczenie chirurgiczne niepłodności związanej z brakiem macicy, która może być wrodzona lub nabyta. Na całym świecie do połowy roku 2024 przeprowadzono ponad 80 przeszczepów macicy, pochodzących zarówno od dawców żywych, jak i zmarłych, które umożliwiły ponad trzydziestu pacjentkom zajście w ciążę i żywe urodzenie [31]. Pierwszy udokumentowany zabieg przeszczepienia macicy z następczym urodzeniem żywego dziecka przeprowadzono w Szwecji roku 2014 [4]. Coraz szersze zastosowanie transplantacji macicy związane jest z postępami w technikach operacyjnych pobierania przeszczepów od dawców żywych oraz ich przeszczepiania biorcom. Obecnie istnieje tendencja zastosowania chirurgicznych technik małoinwazyjnych (laparoscopia, techniki robotyczne), choć wyzwaniem nadal pozostaje optymalna terapia immunosupresyjna po operacji oraz testy na odrzut przeszczepu [5]. Przeszczepienie macicy nie obejmuje przeszczepienia jajowodów, dlatego etapem niezbędnym jest proces zapłodnienia pozaustrojowego i transfer zarodka (IVF-ET) w ramach procedury po UTx. W przeciwieństwie do tradycyjnych procedur przeszczepiania narządów przeszczepienie macicy nie jest operacją ratującą życie, ale jest życiodajne, choć, podobnie jak w przypadku innych transplantacji, koszty i kwestie etyczne pozostają nieuniknione. Kliniczna wykonalność przeszczepienia macicy została już udowodniona [4]. Obecne postępy obejmują poszerzenie kryteriów przyjęcia dawców i biorców do programu UTx, poprawę technik chirurgicznych, skrócenie czasu do ciąży oraz poprawę opieki pooperyacyjnej i farmakologicznej po przeszczepieniu macicy [4]. Łącznie usprawnienia te katalizują przejście przeszczepienia macicy z etapu eksperymentalnego do istotnego nurtu praktyki klinicznej. Procedura transplantacji macicy może stać się realną i dostępną alternatywą – względem tradycyjnej – drogą do macierzyństwa wykorzystywaną w leczeniu kobiet z brakiem macicy (zarówno wrodzonym, jak i po leczeniu onkologicznym) i powinna stać się częścią oferowanych możliwości terapeutycznych specjalistów ginekologii na całym świecie [5].

Podsumowując, w prezentowanej publikacji przedstawiono aktualne możliwości zastosowania nowoczesnego leczenia chirurgicznego oszczędzającego płodność oraz postępowania umożliwiającego zachowanie zdolności prokreacyjnych u pacjentek leczonych z powodu chorób nowotworowych. Jest to szczególnie istotne w związku ze wzrostem liczby osób po leczeniu onkologicznym. Ze względu na wysoki odsetek obniżonej rezerwy jajnikowej w zróżnicowanej populacji pacjentek leczonych na różnorakie nowotwory zaistniała potrzeba wnikliwych konsultacji dotyczących zachowania płodności dla wszystkich kobiet w wieku rozrodczym, które mają przejść leczenie onkologiczne. Pacjentki, które muszą zostać poddane terapii onkologicznej, stają przed koniecznością szybkiego podjęcia trudnych decyzji dotyczących ich przyszłej płodności. W takich niełatwych rozmowach dotyczących bardzo delikatnych kwestii niezbędne jest udzielanie spersonalizowanego doradztwa przez lekarzy specjalistów, co pozwoliłoby pacjentkom na podejmowanie świadomych decyzji.

Piśmiennictwo

1. Affdal A.O., Salama M., Ravitsky V. (2024) Ethical, legal, social, and policy issues of ovarian tissue cryopreservation in prepubertal girls: a critical interpretive review. *J Assist Reprod Genet* 41(4): 999–1026, doi: 10.1007/s10815-024-03059-z. PMID: 38430324; PMCID: PMC11052756.
2. Baba T. (2024) Trends of minimally invasive surgery in the primary treatment of cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 50 Suppl 1: 72–78, doi: 10.1111/jog.16075. PMID: 39473053.
3. Bergamini A., Ferrandina G., Candotti G., Taccagni G., Scarfone G., Bocciolone L., Cassani C., Marinaccio M., Pignata S., Candiani M., Mangili G. (2021) Stage I juvenile granulosa cell tumors of the ovary: a multicentre analysis from the MITO-9 study. *Eur J Surg Oncol* 47(7): 1705–1709, doi: 10.1016/j.ejso.2021.02.003. PMID: 33583630.
4. Brännström M., Racowsky C., Carbonnel M., Wu J., Gargiulo A., Adashi E.Y., Ayoubi J.M. (2023) Uterus transplantation: from research, through human trials and into the future. *Hum Reprod Update* 29(5): 521–544, doi: 10.1093/humupd/dmad012. PMID: 37328434; PMCID: PMC10477946.
5. Brucker S.Y., Strowitzki T., Taran F.A., Rall K., Schöller D., Hoopmann M., Henes M., Guthoff M., Heyne N., Zipfel S., Schäffeler N., Bösmüller H., Fend F., Rosenberger P., Heim E., Wiesing U., Nikolaou K., Fleischer S., Bakchoul T., Poets C.F., Goelz R., Wiechers C., Kagan K.O., Krämer B., Reisenauer C., Oberlechner E., Hübner S., Abele H., Dahm-Kähler P., Kvarnström N., Brännström M., Nadalin S., Wallwiener D., Königsrainer A. (2020) Living-donor uterus transplantation: pre-, intra-, and postoperative parameters relevant to surgical success, pregnancy, and obstetrics with live births. *J Clin Med* 9(8): 2485, doi: 10.3390/jcm9082485. PMID: 32756295; PMCID: PMC7464820.

6. Chaudhri E.N., Salman A., Awartani K., Khan Z., Hashmi S.K. (2024) Ovarian tissue cryopreservation versus other fertility techniques for chemoradiation-induced premature ovarian insufficiency in women: a systematic review and future directions. *Life (Basel)* 14(3): 393, doi: 10.3390/life14030393. PMID: 38541717; PMCID: PMC10972149.
7. Chiva L., Zanagnolo V., Querleu D. et al. (2020) SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 30: 1269–1277, doi:10.1136/ijgc-2020-001506.
8. Choi Y.J., Hong Y.H., Paik H., Kim S.K., Lee J.R., Suh C.S. (2024) A successful live birth from a vitrified oocyte for fertility preservation of a patient with borderline ovarian tumor undergoing bilateral ovarian surgery: a case report. *J Korean Med Sci* 39(1): 14, doi: 10.3346/jkms.2024.39.e14. PMID: 38193330; PMCID: PMC10782042.
9. Cibula D. (2023) ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 33(5): 649–666, doi: 10.1136/ijgc-2023-004429.
10. Cibula D., Raspollini M.R., Planchamp F. et al. (2023) ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. *Virchows Arch* 482: 935–966. <https://doi.org/10.1007/s00428-023-03552-3>
11. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. (2021) ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 31: 12–39.
12. Cosyns S., Van Moer E., De Quick I., Tournaye H., De Vos M. (2024) Reproductive outcomes in women opting for fertility preservation after fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors. *Arch Gynecol Obstet* 309(5): 2143–2152, doi: 10.1007/s00404-024-07445-x. PMID: 38494510.
13. Daniilidis A., Grigoriadis G., Kalaitzopoulos D.R., Angioni S., Kalkan Ü., Crestani A., Merlot B., Roman H. (2023) Surgical management of ovarian endometrioma: impact on ovarian reserve parameters and reproductive outcomes. *J Clin Med* 12(16): 5324, doi: 10.3390/jcm12165324. PMID: 37629367; PMCID: PMC10455819.
14. De Rocco S., Buca D., Oronzii L., Petrillo M., Fanfani F., Nappi L., Liberati M., D'Antonio F., Scambia G., Leombroni M., Dessole M., Lucidi A. (2022) Reproductive and pregnancy outcomes of fertility-sparing treatments for early-stage endometrial cancer or atypical hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 273: 90–97, doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.04.019. PMID: 35526471.
15. Deli T., Orosz M., Jakab A. (2020) Hormone replacement therapy in cancer survivors - review of the literature. *Pathol Oncol Res* 26(1): 63–78, doi: 10.1007/s12253-018-00569-x. PMID: 30617760; PMCID: PMC7109141.

16. Erden M., Uyanik E., Demeestere I., Oktay K.H. (2024) Perinatal outcomes of pregnancies following autologous cryopreserved ovarian tissue transplantation: a systematic review with pooled analysis. *Am J Obstet Gynecol* 231(5): 480–489, doi: 10.1016/j.ajog.2024.04.012. PMID: 38621483; PMCID: PMC11473709.
17. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation: Anderson R.A., Amant F., Braat D., D'Angelo A., Chuva de Sousa Lopes S.M., Demeestere I., Dwek S., Frith L., Lambertini M., Maslin C., Moura-Ramos M., Nogueira D., Rodriguez-Wallberg K., Vermeulen N. (2020) ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 4: hoaa052, doi: 10.1093/hropen/hoaa052. PMID: 33225079; PMCID: PMC7666361.
18. Fan Z. , Li H., Hu R. et al. (2018) Fertility-preserving treatment in young women with grade 1 presumed stage Ia endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 28: 385–93.
19. Fricová L., Kommos S., Scambia G., Ferron G., Kocián R., Harter P., Anchora L.P., Bats A.S., Novák Z., Walter C.B., Raspagliesi F., Lambaudie E., Bahrehmand K., Andress J., Klát J., Pasternak J., Matylevich O., Szeterlak N., Minář L., Heitz F., Čáplna M.E., Runnebaum I., Cibula D., Sláma J. (2024) Reproductive outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer - results of the multicenter FERTISS study. *Gynecol Oncol* 190: 179–185, doi: 10.1016/j.ygyno.2024.08.020. PMID: 39197417.
20. Gemmell L.C., Wright J.D., Brady P.C. (2020) Triple stimulation (TriStim) before bilateral oophorectomy in a young woman with ovarian cancer: a case report and review of the literature. *Fertil Res Pract* 6: 17, doi: 10.1186/s40738-020-00087-y. PMID: 33110610; PMCID: PMC7586661.
21. Giampaolino P., Di Spiezio Sardo A., Mollo A., Raffone A., Travaglino A., Boccellino A., Zizolfi B., Insabato L., Zullo F., De Placido G., Bifulco G. (2019) Hysteroscopic endometrial focal resection followed by levonorgestrel intrauterine device insertion as a fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a retrospective study. *J Minim Invasive Gynecol* 26(4): 648–656, doi: 10.1016/j.jmig.2018.07.001. PMID: 30017893.
22. Gupta D., Singh S., Shukla S., Shrivastava S. (2023) Oncofertility: treatment options from bench to bedside. *Cancer Pathog Ther* 1(4): 284–289, doi: 10.1016/j.cpt.2023.05.001. PMID: 38327602; PMCID: PMC10846294.
23. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/24-corporis-uteri-fact-sheet.pdf>
24. Jang E.B., Lee A.J., So K.A., Lee S.J., Lee J.Y., Kim T.J., Park E., Kang S.B., Shim S.H. (2024) Risk factors for the recurrence in patients with early endometrioid endometrial cancer achieving complete remission for fertility-sparing hormonal treatment. *Gynecol Oncol* 191: 19–24, doi: 10.1016/j.ygyno.2024.09.015. PMID: 39332276.

25. Jensen A.K., Rechnitzer C., Macklon K.T., Ifversen M.R., Birkebak N., Clausen N., Sørensen K., Fedder J., Ernst E., Andersen C.Y. (2017) Cryo-preservation of ovarian tissue for fertility preservation in a large cohort of young girls: focus on pubertal development. *Hum Reprod* 32(1): 154–164, doi: 10.1093/humrep/dew273. PMID: 27816923.
26. Larish A., Kumar A., Weaver A. et al. (2020) Impact of hysteroscopy on course of disease in high-risk endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 30: 1513–1519, doi: S., Zhang C., Liu W., Ren B. (2024) Analysis of assisted reproductive outcomes in patients with atypical endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer after fertility-sparing treatment. *Int J Gynaecol Obstet.* doi: 10.1002/ijgo.15898. PMID: 39277821.
27. Li S., Lin H., Xie Y., Jiao X., Qiu Q., Zhang Q. (2019) Live births after in vitro fertilization with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: a case series and literature review. *Gynecol Obstet Invest* 84(5): 445–454, doi: 10.1159/000497203. PMID: 30799426.
28. McBain R., Kashyap A., Bishop M., Vicario E., Volchek M., Naaman Y., Rajadevan N., Jones A., Neesham D., McNally O. (2024) Borderline tumours of the ovary: a 37-year experience at a tertiary referral centre. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, doi: 10.1111/ajo.13876. PMID: 39428825.
29. Morice P., Scambia G., Abu-Rustum N.R., Acien M., Arena A., Brucker S., Cheong Y., Collinet P., Fanfani F., Filippi F., Eriksson A.G.Z., Gouy S., Harter P., Matias-Guiu X., Pados G., Pakiz M., Querleu D., Rodolakis A., Rousset-Jablonski C., Stepanyan A., Testa A.C., Macklon K.T., Tsolakidis D., De Vos M., Planchamp F., Grynberg M. (2024) Fertility-sparing treatment and follow-up in patients with cervical cancer, ovarian cancer, and borderline ovarian tumours: guidelines from ESGO, ESHRE, and ESGE. *Lancet Oncol* 25(11): 602–610, doi: 10.1016/S1470-2045(24)00262-6. PMID: 39216500.
30. Pavone M., Goglia M., Scambia G., Querleu D., Akladios C., Lecointre L. (2024) Laparoscopic-assisted vaginal trachelectomy with prophylactic cerclage: a safe fertility-sparing treatment for early stage cervical cancer. *Ann Surg Oncol* 31(3): 1804–1805, doi: 10.1245/s10434-023-14737-0. PMID: 38071714.
31. Pecorino B., Scibilia G., Ferrara M., Veroux P., Chiofalo B., Scollo P. (2024) Deceased donor uterus transplantation: a narrative review of the first 24 published cases. *Medicina (Kaunas)* 60(8): 1348, doi: 10.3390/medicina60081348. PMID: 39202629; PMCID: PMC11356378.
32. Schmeler K.M., Pareja R., Lopez Blanco A. et al. (2021) Con Cerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 31: 1317–1325, doi:10.1136/ijgc-2021-002921 PMID:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34493587>.
33. Shapira M., Sella T., Safraï M., Villain E., Lifshitz D., Orvieto R., Gal-Yam E., Meiorow D. (2024) Long term safety of controlled ovarian stimulation for fertility preservation prior to chemotherapy treatment in breast cancer patients. *Fertil Steril: S0015-0282(24)02308-2*, doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.10.014. PMID: 39427822.

34. Sznurkowski J.J., Rys J., Kowalik A., Zolciak-Siwinska A., Bodnar L., Chudecka-Glaz A., Blecharz P., Zielinska A., Marszalek A., Bidzinski M., Sawicki W. (2023) The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma (2023). *J Clin Med* 12(4): 1480, doi: 10.3390/jcm12041480. PMID: 36836017; PMCID: PMC9959576.
35. Tamauchi S., Kajiyama H., Utsumi F. et al. (2018) Efficacy of medroxyprogesterone acetate treatment and retreatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 44: 151–156, doi:10.1111/jog.13473.
36. Tortajada Valle M., Agustí N., Fusté P., Mensión E., Díaz-Feijóo B., Glickman A., Marina T., Torné A. (2024) Laparoscopic fertility-sparing management of borderline ovarian tumors: surgical and long-term oncological outcomes. *J Clin Med* 13(18): 5458, doi: 10.3390/jcm13185458. PMID: 39336945; PMCID: PMC11432542.
37. Wallace W.H., Kelsey T.W., Morrison D., Anderson R.A. (2024) Live birth and maternity outcome in childhood and adolescent cancer survivors under 18 years at diagnosis: a 40-year population-based cohort study. *Br J Cancer* 131(8): 1309–1319, doi: 10.1038/s41416-024-02818-0. PMID: 39266623; PMCID: PMC11473688.
38. Woodruff T.K. (2007) The emergence of a new interdiscipline: oncofertility. *Cancer Treat Res* 138: 3–11, doi: 10.1007/978-0-387-72293-1. PMID: 18080653.
39. Yamagami W., Susumu N., Makabe T. et al. (2018) Is repeated high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy permissible for patients with early stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia who desire preserving fertility? *J Gynecol Oncol* 29: 21, doi:10.3802/jgo.2018.29.e21.
40. Yang B., Xu Y., Zhu Q. et al. (2019) Treatment efficiency of comprehensive hysteroscopic evaluation and lesion resection combined with progestin therapy in young women with endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 153: 55–62.
41. Yang B.Y., Gulnazi Y., Du Y., Ning C.C., Cheng Y.L., Shan W.W., Luo X.Z., Zhang H.W., Zhu Q., Ma F.H., Liu J., Sun L., Yu M., Guan J., Chen X.J. (2020) Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial. *BJOG* 127(7): 848–857, doi: 10.1111/1471-0528.16108. PMID: 31961463.

Fertility-sparing surgical treatment and therapeutic strategies designed to maintain reproductive potential in women undergoing oncological treatment

Streszczenie. Zachowanie płodności to termin odnoszący się do interwencji medycznych i chirurgicznych, które mają na celu zminimalizowanie wpływu leczenia onkologicznego na przyszłą płodność. Opcje zachowania płodności zależą od wieku pacjentki, rodzaju nowotworu oraz dostępnego czasu przed rozpoczęciem leczenia potencjalnie upośledzającego płodność. Celem opracowania jest podsumowanie kluczowych zagadnień, które należy rozważyć, rozpoczynając leczenie onkologiczne. Omówiono metody oszczędzającego płodność leczenia chirurgicznego najczęściej występujących nowotworów narządu płciowego. Przedstawiono ponadto możliwości przywracania płodności po leczeniu onkologicznym z wykorzystaniem technik kriokonserwacji komórek jajowych i zarodków w celu wspomaganie rozrodu oraz omówiono nowe techniki, takie jak przeszczepienie tkanki jajnikowej i techniki transplantacji macicy, które mogą stać się realną i dostępną alternatywą – względem tradycyjnej – drogą do macierzyństwa w leczeniu kobiet z brakiem macicy, również po leczeniu onkologicznym.

Słowa kluczowe: zachowanie płodności, onkofertility, chirurgia oszczędzająca płodność, krioprezewacja, przeszczep macicy

Abstract. Oncofertility refers to medical and surgical interventions aimed at minimizing the impact of oncological treatments on future fertility. Fertility preservation options depend on the patient's age, the type of cancer, and the available time before starting treatment that may potentially impair fertility. The purpose of this paper is to summarize the key considerations that should be addressed before beginning oncological treatment. Fertility-sparing surgical methods for the most common gynecological cancers are discussed. Additionally, fertility preservation options following oncological treatment are presented, including oocyte and embryo cryopreservation techniques to support reproduction. Emerging techniques, such as ovarian tissue transplantation and uterine transplantation, are also explored, as they may become viable and accessible alternatives for women with an absent uterus seeking motherhood.

Key words: fertility preservation, oncofertility, fertility-sparing surgery; cryopreservation, uterine transplantation

Rozdział IV

CYFRYZACJA W MEDYCYNIE





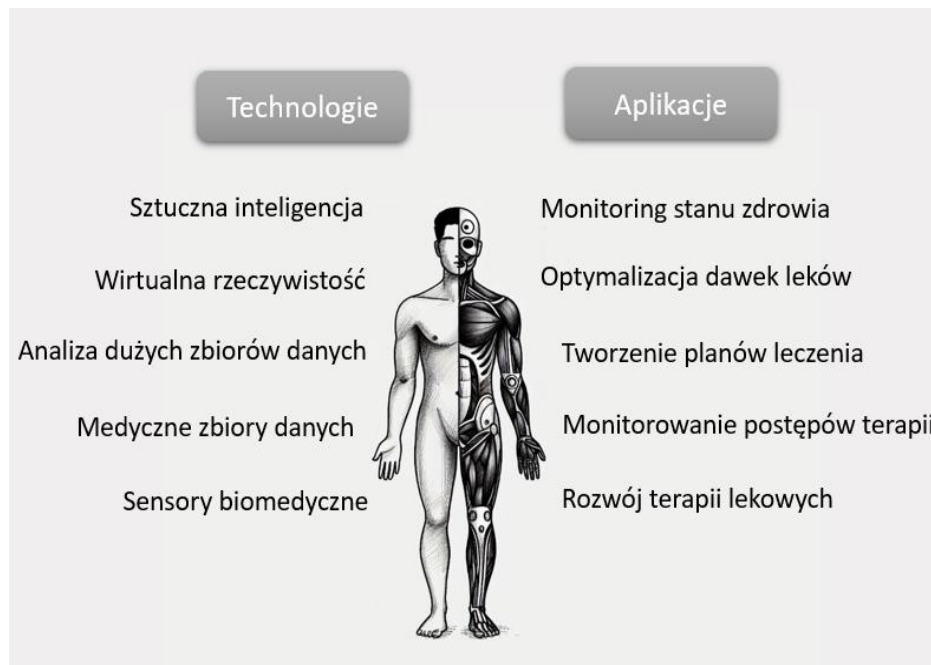
Zastosowanie bliźniaków cyfrowych w medycynie: nowe możliwości w modelowaniu, monitorowaniu i personalizacji terapii

Karolina Matulewicz

Wprowadzenie

Konwencjonalna terapia lekowa ma wiele ograniczeń, do których zalicza się m.in. nieskuteczność leków. Okazuje się, że koncepcja medycyny spersonalizowanej odgrywa ważną rolę w sektorze opieki zdrowotnej [13]. W ciągu ostatnich kilku dekad coraz większą uwagę zwraca się na medycynę personalizowaną, opisywaną jako podejście do leczenia i zapobiegania chorobom, zgodnie z którym bierze się pod uwagę zmienność genów, środowiska i stylu życia poszczególnych osób [5]. Rozwój technologii, analizy zbiorów danych, sztucznej inteligencji, internetu rzeczy i rzeczywistości wirtualnej ukształtował techniczne podwaliny pod wykorzystywanie technologii cyfrowej do skonstruowania wirtualnego fizjologicznego ciała ludzkiego, z wizją przełożenia fizjologii obliczeniowej na praktykę kliniczną [16, 23]. Może to zapewnić lekarzom i badaczom bardziej szczegółowy wymiar, dzięki czemu będą mogli badać występowanie i rozwój chorób oraz przeprowadzać dokładniejsze diagnozy i leczenie. Bliźniaki cyfrowe (ang. *Digital Twins* – DT) to zaawansowane modele komputerowe, które odzwierciedlają fizyczne obiekty lub systemy [21]. W medycynie bliźniaki cyfrowe odnoszą się do cyfrowych replik pacjentów, które pozwalają na symulację, monitorowanie i analizę różnych aspektów zdrowia w czasie rzeczywistym [28]. Technologia ta ma potencjał zrewolucjonizowania opieki zdrowotnej poprzez poprawienie diagnostyki, spersonalizowanie leczenia i zarządzanie zdrowiem [3]. Koncept cyfrowych bliźniaków pojawił się po raz pierwszy w książce Davida Gelerntera na początku lat 90. [11]. W 2002 roku Michael Grieves przedstawił model koncepcyjny cyfrowych bliźniaków w zarządzaniu cyklem życia produktu w produkcji, początkowo opisując ten koncept jako *Mirror Space Model*, a następnie jako *Information Mirror Model* [14, 15]. Jednak pierwsze praktyczne zastosowanie, które dało początek obecnej nazwie tej koncepcji, nastąpiło później, w 2010 roku, podczas prób opracowania cyfrowych symulacji statków kosmicznych do celów testowych, realizowanych przez NASA (Narodową Agencję Aeronautyki i Prześtrzeni Kosmicznej Stanów Zjednoczonych) [21]. Technologia cyfrowych bliźniaków zyskała od tego czasu popularność zarówno w przemyśle, jak i w badaniach naukowych i została przyjęta w coraz większej liczbie zastosowań przemysłowych. Koncepcja *Digital Twins* przełożona na rozwój leków i badania kliniczne opisuje wirtualne reprezentacje systemów o różnej złożoności, od pojedynczych komórek po całych ludzi, i umożliwia symulacje i eksperymenty *in silico* [20]. DT zwiększają wydajność odkrywania i rozwoju leków poprzez

digitalizację procesów związanych z dużym obciążeniem ekonomicznym, etycznym lub społecznym [1], wykorzystując istniejące już technologie oraz aplikacje (rys. 1). Wpływ jest wieloaspektowy: modele DT wyostają zrozumienie choroby, wspierają odkrywanie biomarkerów i przyspieszają rozwój leków, co przyczynia się do rozwoju wielu gałęzi medycyny [24].

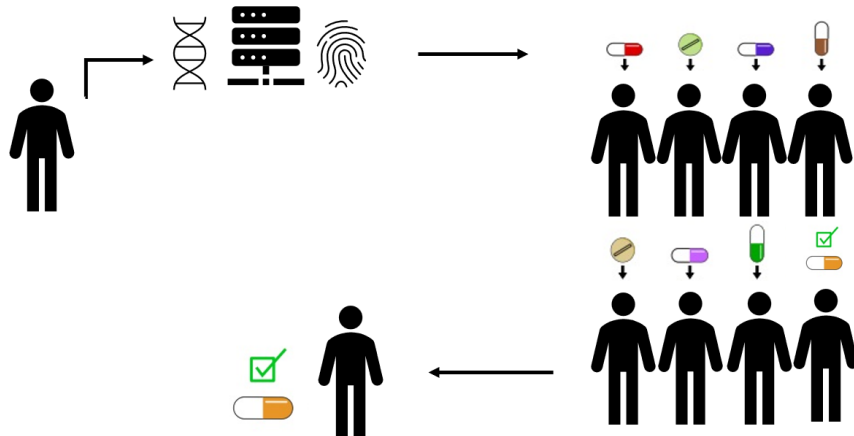


Rys. 1. Wykorzystanie konceptu bliźniaków cyfrowych w medycynie – aplikacje oraz technologie (opracowano na podstawie [1])

Zastosowania bliźniaków cyfrowych w medycynie

Cyfrowe bliźniaki rewolucjonizują spersonalizowaną medycynę. To wirtualne repliki pacjentów integrujące ogromne liczby indywidualnych danych zdrowotnych, w tym genetykę, styl życia i historię medyczną, aby symulować i przewidywać, jak pacjent może reagować na różne metody leczenia [34]. Przykładem jest wykorzystanie cyfrowego modelu pacjenta do opracowania najbardziej optymalnej oraz najskuteczniejszej ścieżki leczenia już na etapie planowania terapii. To podejście ma na celu poprawę wyników leczenia i skrócenie procesu prób i błędów, często związanego ze znalezieniem odpowiedniego leku. Strategia wykorzystania bliźniaków cyfrowych opiera się na: konstruowaniu nieograniczonych kopii modeli sieciowych wszystkich czynników molekularnych, fenotypowych i środowiskowych istotnych dla mechanizmów chorobowych u poszczególnych pacjentów (tj. cyfrowych bliźniaków); modelowaniu założeń działania

poszczególnych leków na bliźniaki cyfrowe w celu zidentyfikowania leku o najlepszym działaniu; i leczeniu pacjenta tym lekiem [4] (rys. 2).



Rys. 2. Koncepcja cyfrowego bliźniaka dla medycyny spersonalizowanej: dla pacjenta ze zdiagnozowaną chorobą tworzeni są cyfrowi bliźniacy w oparciu o modele sieciowe tysięcy zmiennych istotnych dla choroby (opracowano na podstawie [4])

Jednym z praktycznych zastosowań jest zatwierdzona przez FDA sztuczna trzustka dla pacjentów z cukrzycą typu 1. Urządzenie to wykorzystuje cyfrowego bliźniaka do monitorowania poziomu glukozy i automatycznego podawania odpowiedniej ilości insuliny [2]. Potencjał cyfrowych bliźniaków jest wykorzystywany w wielu dziedzinach medycyny, w tym kardiologii i onkologii, gdzie mogą one optymalizować plany leczenia i poprawiać opiekę nad pacjentami. W kardiologii ważnym obszarem badań jest wykorzystanie cyfrowych bliźniaków sercowych [8]. Model bliźniaka sercowo-naczyniowego ma zmaksymalizować synergii między anatomicznym, mechanicznym i funkcjonalnym zrozumieniem układu sercowo-naczyniowego z jednej strony a zaawansowanymi modelami analitycznymi opracowanymi z wykorzystaniem powiązanych danych z drugiej strony, z myślą o przejściu od opisów do przewidywań stanów. Temat ten przyciągnął uwagę zarówno przemysłu, jak i środowiska akademickiego. W 2015 r. wykonano komercyjną implementację technologii cyfrowego bliźniaka, która miała naśladować ludzkie serce z regulowanymi właściwościami elektrycznymi i mięśniowymi. Wydane oprogramowanie "Living Heart" przekształcało dwuwymiarowy skan w pełnowymiarowy model serca, zapewniając użytkownikom możliwości manipulowania wirtualnym modelem serca [31]. W niedawnym badaniu naukowym w celu zautomatyzowania generowania cyfrowych bliźniaków sercowych zaproponowano taki model pracy, który priorytetowo traktował wierność powielanego wzorca i wydajność obliczeniową jego konstrukcji [12].

Technologia cyfrowego bliźniaka może w szczególności zastąpić kosztowne i wymagające dużych zasobów eksperymenty laboratoryjne symulacjami *in silico* [30], w których wykorzystuje się modele komputerowe białka SARS-CoV-2 oraz

receptorów enzymu konwertującego angiotensynę 2-ACE2 różnych gatunków ludzi i zwierząt w celu przeprowadzenia porównania *in silico* powinowactwa wiązania receptora białkowego między gatunkami [35]. Biorąc pod uwagę złożone powiązania różnych typów układów w ciele człowieka, można zauważyć, że ustanowienie odpowiedniego, kompletnego ludzkiego cyfrowego bliźniaka może być dalekie od rzeczywistości. Niemniej jednak możliwość odzwierciedlenia nawet niewielkiej części ludzkiego odpowiednika, np. receptora komórkowego lub jakiejś interesującej organelli subkomórkowej, mogłaby przenieść nowoczesną medycynę na zupełnie nowy poziom. W rzeczywistości wiele inicjatyw badawczych złożyło się na podwaliny pod konstrukcję cyfrowych ludzkich bliźniaków poprzez zbieranie danych molekularnych, genomicznych i innych dużych danych od zdrowych osób i pacjentów [28]. Co więcej w najnowszej literaturze pojawiło się wiele interesujących informacji na temat cyfrowych bliźniaków i ich zastosowań w opiece zdrowotnej. Technologie te mogą z pewnością służyć jako trzon zmiany opieki zdrowotnej w kierunku, który koncentruje się na precyzji i opiece zapobiegawczej, zmniejszając potencjalne skutki uboczne i problemy etyczne, jakie towarzyszą tradycyjnym eksperymentom i rozwojowi medycyny.

Zastosowania bliźniaków cyfrowych w badaniach klinicznych

Cyfrowe bliźniaki są również badane przez przemysł biofarmaceutyczny [7] w coraz szerszym zakresie zastosowań, np. w odkrywaniu i opracowywaniu leków. Subramanian [32] w swoich badaniach opisuje cyfrowego bliźniaka wątroby powstałego wskutek zintegrowania wiedzy i zrozumienia różnych funkcji wątroby, jej chorób i wpływu leków na jej kondycję z wykorzystaniem matematycznych równań. Wirtualna wątroba może skutecznie odtwarzać normalną funkcję wątroby i symulować ewolucję choroby i wpływ leczenia farmakologicznego. Wykazano, że system łączący bliźniaka wątroby z pomiarami eksperymentalnymi oferuje wgląd w uszkodzenie wątroby wywołane lekami [32]. Co więcej bliźniaki cyfrowe mogą symulować, jak różni pacjenci mogą reagować na nowy lek, co zmniejsza potrzebę przeprowadzania rozległych badań realizowanych z udziałem ludzi i przyspiesza proces opracowywania leków, co może się przyczynić do stopniowej redukcji testów klinicznych z wykorzystaniem zwierząt. Dzięki bliźniakom cyfrowym naukowcy mogą ograniczyć testy z udziałem zwierząt, co rozwiązuje problemy etyczne i poprawia dokładność badań przedklinicznych. Bliźniaki cyfrowe mogą również pomóc w projektowaniu bardziej efektywnych badań klinicznych poprzez identyfikację najbardziej obiecujących populacji pacjentów i przewidywanie potencjalnych skutków ubocznych [10, 19, 22].

Zastosowanie technologii *Digital Twins* wydaje się być szczególnie obiecujące we wczesnych fazach badań klinicznych oraz badaniach przedklinicznych. Badania kliniczne fazy I dotyczą przede wszystkim oceny bezpieczeństwa nowego leku lub urządzenia. Tradycyjnie badania te obejmują niewielką grupę zdrowych ochotników i koncentrują się na określeniu odpowiedniego zakresu

dawkowania i identyfikacji wszelkich skutków ubocznych [17]. Jednak badania z udziałem zdrowych ochotników mogą nie przewidywać dokładnie bezpieczeństwa leku lub urządzenia u pacjentów z chorobą docelową, ponieważ sama choroba wraz z podstawowymi schorzeniami pacjenta i jednocześnie przyjmowanymi lekami może znacząco zmienić odpowiedź organizmu, prowadząc do różnych profili bezpieczeństwa [33]. DT można stosować w połączeniu z tradycyjnymi badaniami z udziałem zdrowych ochotników, symulując reakcje pacjentów na nowy lek, wykorzystując wirtualne modele do przewidywania potencjalnych skutków ubocznych i pomagając zoptymalizować dawkowanie. Ułatwia to udoskonalenie ocen bezpieczeństwa przed podaniem leku rzeczywistym uczestnikom [25]. W tym przypadku stosowanie DT oferuje kilka unikalnych korzyści. Po pierwsze, około 80% wszystkich badań klinicznych jest opóźnionych lub przedłużonych z powodu powolnej rekrutacji pacjentów, a stosowanie DT może zmniejszyć liczbę pacjentów potrzebnych do oceny leku/urządzenia, co ma kluczowe znaczenie dla przyspieszenia rozwoju leków przy niższych kosztach i obciążeniu pacjenta [6]. Cyfrowi bliźniacy mogą również przyspieszyć rozwój nowych terapii chorób rzadkich, które często są utrudnione przez ograniczoną liczbę pacjentów, których można zrekrutować.

Wyzwania i kierunki rozwoju

Z rozwojem *Digital Twins* w medycynie wiąże się wiele wyzwań. W tym zakresie pojawiają się także nowe, ogromne możliwości. Wykorzystanie cyfrowych bliźniaków do testowania nowych terapii i leków rodzi pytania o etykę takich badań. Należy zapewnić, że badania te są prowadzone zgodnie z najwyższymi standardami etycznymi. Główne wyzwania to integracja i analiza ogromnej liczby danych pochodzących z różnych źródeł, takich jak skany MRI, CT oraz dane genetyczne i biomedyczne [29]. Konieczne jest ponadto zapewnienie wysokiej dokładności i wiarygodności modeli cyfrowych, co wymaga zaawansowanych algorytmów i technologii sztucznej inteligencji. Istnieje ryzyko naruszenia prywatności pacjentów oraz nieautoryzowanego dostępu do tych danych. Ważne jest, aby pacjenci byli w pełni świadomi, jakie dane są zbierane i jak będą wykorzystywane [18]. Zgoda musi być dobrowolna, świadoma i wyrażona w sposób jasny. Istnieje ryzyko, że zaawansowane technologie, takie jak cyfrowe bliźniaki, będą dostępne tylko dla osób zamożnych lub mieszkających w rozwiniętych regionach. Może to pogłębiać nierówności w dostępie do opieki zdrowotnej [27]. Decyzje podejmowane na podstawie symulacji cyfrowych bliźniaków mogą mieć poważne konsekwencje dla zdrowia pacjentów. Ważne jest, aby jasno określić, kto ponosi odpowiedzialność za ewentualne błędy lub nieprzewidziane skutki.

Przyszłe kierunki rozwoju technologii *Digital Twins* w medycynie koncentrują się na kilku kluczowych obszarach. Po pierwsze, integracja zaawansowanych algorytmów sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego pozwoli na tworzenie bardziej precyzyjnych i spersonalizowanych modeli pacjentów [26].

Po drugie, rozwój technologii sensorów i urządzeń IoT umożliwi zbieranie jeszcze większej liczby danych w czasie rzeczywistym, co zwiększy dokładność i wiarygodność cyfrowych bliźniaków [9]. Kolejnym ważnym kierunkiem jest zapewnienie bezpieczeństwa i prywatności danych pacjentów, co wymaga opracowania nowych standardów i regulacji. Wreszcie *Digital Twins* mogą przyczynić się do zmniejszenia nierówności w dostępie do opieki zdrowotnej poprzez umożliwienie zdalnej diagnostyki i monitorowania pacjentów w odległych regionach.

Wnioski

Technologia bliźniaków cyfrowych ma ogromny potencjał – to innowacyjne narzędzie, za pomocą którego można zrewolucjonizować medycynę. Dzięki zapewnieniu bezpiecznego środowiska do testowania i symulacji ich zastosowanie może prowadzić do wdrożenia bardziej spersonalizowanych terapii, bezpieczniejszych urządzeń medycznych i bardziej efektywnych badań klinicznych w porównaniu z terapią tradycyjną. DT stanowią obiecującą innowację w dziedzinie wczesnych i późnych faz badań klinicznych i oferują potencjał poprawy wydajności, kosztów, precyzji i standardów etycznych w rozwoju leków/urządzeń sercowo-naczyniowych. Chociaż nadal istnieją wyzwania do pokonania, w tym problemy związane z jakością danych i złożonością wdrożenia, potencjalne korzyści z wykorzystania cyfrowych bliźniaków w badaniach klinicznych faz I i II są znaczące. W miarę rozwoju technologii DT prawdopodobnie będzie zwiększać się ich rola w przyszłości badań klinicznych poprzez wspieranie rozwoju oraz bezpieczniejszych, skuteczniejszych i spersonalizowanych metod leczenia dla pacjentów cierpiących na choroby sercowo-naczyniowe. W miarę postępu technologii integracja bliźniaków cyfrowych w opiece zdrowotnej prawdopodobnie będzie się upowszechniać i oferowane będą nowe możliwości innowacji i poprawy leczenia.

Piśmiennictwo

1. Armeni P., Polat I., De Rossi L.M., Diaferia L., Meregalli S., Gatti A. (2022) Digital twins in healthcare: is it the beginning of a new era of evidence-based medicine? A critical review. *J Pers Med* 12: 1255, <https://doi.org/10.3390/jpm12081255>
2. Bally L., Thabit H., Hovorka R. (2017) Closed-loop for type 1 diabetes – an introduction and appraisal for the generalist. *BMC Med* 15: 14, <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0794-8>
3. Barricelli B.R., Casiraghi E., Fogli D. (2019) A survey on digital twin: definitions, characteristics, applications, and design implications. *IEEE Access* 7: 167653–167671, doi: 10.1109/ACCESS.2019.2953499
4. Björnsson B., Borrebaeck C., Elander N. *et al.* (2020) Digital twins to personalize medicine. *Genome Med* 12: 4, <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0701-3>
5. Braig Z.V. (2022) Personalized medicine: from diagnostic to adaptive. *Bio-med J* 45(1): 132–142, doi: 10.1016/j.bj.2019.05.004. PMID: 35590431; PMCID: PMC9133264.

6. Brøgger-Mikkelsen M., Ali Z., Zibert J.R., Andersen A.D., Thomsen S.F. (2020) Online patient recruitment in clinical trials: systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res* 22, doi: 10.2196/22179
7. Chen Y., Yang O., Sampat C., Bhalode P., Ramachandran R., Ierapetritou M. (2020) Digital twins in pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing: a literature review. *Processes* 8: 1088, <https://doi.org/10.3390/pr8091088>
8. Corral-Acero J. *et al.* (2020) The digital twin to enable the vision of precision cardiology. *Eur Heart J* 41(48): 4556–4564, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa159>
9. El-Warrak L., de Farias C.M. (2024) The state of the art of digital twins in health – a quick review of the literature. *Computers* 13, 228, <https://doi.org/10.3390/computers13090228>
10. Gargalo C.L. *et al.* (2021) Towards the Development of Digital Twins for Bio-manufacturing Industry. [in:] *Digital Twins: tods and concepts for smart bio-manufacturing*, eds Ch. Hewig, R. Pörtner, J. Möller, Cham: Springer.
11. Gelernter D. (1993) *Mirror worlds: or the day software puts the Universe in A Shoebox. How it will happen and what it will mean.* Oxford: Oxford University
12. Gillette K., Gsell M.A.F., Prassl A.J., Karabelas E., Reiter U., Reiter G., Grandits T., Payer C., Štern D., Urschler M. *et al.* (2021) A framework for the generation of digital twins of cardiac electrophysiology from clinical 12-lead ECGs. *Med Image Anal* 71: 102080, doi: 10.1016/j.media.2021.102080
13. Goetz L.H., Schork N.J. (2018) Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril* 109(6): 952–963, doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006. PMID: 29935653; PMCID: PMC6366451.
14. Grieves M. (2005) *Product lifecycle management: driving the next generation of lean thinking.* New York: McGraw Hill Education
15. Grieves M.W. (2005) *Product lifecycle management: The new paradigm for enterprises.* *Int J Prod Dev* 2: 71–84, doi: 10.1504/IJPD.2005.006669
16. Han X., Lin Z., Clark C., Vucetic B., Lomax S. (2021) AI Based Digital Twin Model for Cattle Caring. *Sensors (Basel)* 22(19): 7118. doi: 10.3390/s22197118. PMID: 36236216; PMCID: PMC9571559.
17. Harper L., Powell J., Pijl E.M. (2017) An overview of forensic drug testing methods and their suitability for harm reduction point-of-care services. *Harm Reduct J* 14: 52, <https://doi.org/10.1186/s12954-017-0179-5>
18. Helbing D., Argota Sánchez-Vaquerizo J. (2022) Digital twins potentials, ethical issues, and limitations.
19. Herson J. (2023) Digital twins: a futuristic artificial intelligence methodology for design and analysis of clinical trials. *Annal Biostat Biomed Appli* 5(3), ABBA.MS.ID.000611.
20. James L. (2021) Digital twins will revolutionise healthcare: digital twin technology has the potential to transform healthcare in a variety of ways – improving the diagnosis and treatment of patients, streamlining preventative care and facilitating new approaches for hospital planning. *Eng Technol* 16: 50–53.

21. Kamel Boulos M.N., Zhang P. (2021) Digital twins: from personalised medicine to precision public health. *J Pers Med* 11(8): 745, doi: 10.3390/jpm11080745. PMID: 34442389; PMCID: PMC8401029.
22. Katsoulakis E., Wang Q., Wu H., Shahriyari L., Fletcher R., Liu J., Achenie L., Liu H., Jackson P., Ying Xiao Y., Syeda-Mahmood T., Tuli R., Deng J. (2024) Digital twins for health: a scoping review. *NPJ Digit Med* 7(1): 77, doi: 10.1038/s41746-024-01073-0
23. Laubenbacher R., Mehrad B., Shmulevich I., Trayanova N. (2024) Digital twins in medicine. *Nat Comput Sci* 4(3): 184–191, doi: 10.1038/s43588-024-00607-6. PMID: 38532133; PMCID: PMC11102043.
24. Lin B., Wu S. (2022) Digital transformation in personalized medicine with artificial intelligence and the Internet of medical things. *OMICS* 26(2): 77–81, doi: 10.1089/omi.2021.0037. PMID: 33887155.
25. Mann D.L. (2024) The use of digital healthcare twins in early-phase clinical trials: opportunities, challenges, and applications. *JACC Basic Transl Sci* 9(9): 1159–1161, doi: 10.1016/j.jacbts.2024.08.002. PMID: 39444928; PMCID: PMC11494409.
26. Matei A., Coccoşatu M. (2024) Artificial Internet of things, sensor-based digital twin urban computing vision algorithms, and blockchain cloud networks in sustainable smart city administration. *Sustainability* 16, 6749, <https://doi.org/10.3390/su16166749>
27. Nele L., Mattera G., Yap E.W. *et al.* (2024) Towards the application of machine learning in digital twin technology: a multi-scale review. *Discov Appl Sci* 6, 502, <https://doi.org/10.1007/s42452-024-06206-4>
28. Papachristou K., Katsakiori P.F., Papadimitroulas P., Strigari L., Kagadis G.C. (2024) Digital twins' advancements and applications in healthcare, towards precision medicine. *J Pers Med* 14(11): 1101. doi: 10.3390/jpm14111101. PMID: 39590593; PMCID: PMC11595921.
29. Popa E.O., van Hilten M., Oosterkamp, E. *et al.* (2021) The use of digital twins in healthcare: socio-ethical benefits and socio-ethical risks. *Life Sci Soc Policy* 17: 6, <https://doi.org/10.1186/s40504-021-00113-x>
30. Portela R.M.C., Varsakelis C., Richelle A., Giannelos N., Pence J., Dessoy S., von Stosch M. (2021) When is an in silico representation a digital twin? A biopharmaceutical industry approach to the digital twin concept. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 176: 35–55, doi: 10.1007/10_2020_138
31. Scoles S. (2016) A digital twin of your body could become a critical part of your health care. *Slate*, <https://slate.com/technology/2016/02/dassaults-living-heart-project-and-the-future-of-digital-twins-in-health-care.html>
32. Subramanian K. (2020) Digital twin for drug discovery and development – the virtual liver. *J Indian Inst Sci* 100: 653–662, <https://doi.org/10.1007/s41745-020-00185-2>
33. Umscheid C.A., Margolis D.J., Grossman C.E. (2011) Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgrad Med* 23(5): 194–204, doi: 10.3810/pgm.2011.09.2475. PMID: 21904102; PMCID: PMC3272827.

34. Wu J., Koelzer V.H. (2024) Towards generative digital twins in biomedical research. *Comput Struct Biotechnol J* 23: 3481–3488, doi: 10.1016/j.csbj.2024.09.030. PMID: 39435342; PMCID: PMC11491725.
35. Zhai X., Sun J., Yan Z., Zhang J., Zhao J., Zhao Z., Gao Q., He W., Veit M., Su S. (2020) Comparison of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike protein binding to ACE2 receptors from human, pets, farm animals, and putative intermediate hosts. *J Virol* 94: 10.1128/jvi.00831-20, <https://doi.org/10.1128/jvi.00831-20>.

Digital twins in medicine: new opportunities for modeling, monitoring and personalizing therapy

Streszczenie. Pojawienie się cyfrowych technologii medycznych zapoczątkowało nową erę medycyny spersonalizowanej, potencjalnie rewolucjonizując sposób prowadzenia badań klinicznych. Do tych innowacji zalicza się cyfrowego bliźniaka (ang. *Digital Twin*), stanowiącego przełomową technologię, która może przekształcić prowadzenie badań klinicznych, zwłaszcza badań faz I i II. Cyfrowe bliźniaki to wirtualne reprezentacje obiektów fizycznych działające jako ich cyfrowe odpowiedniki. Koncepcja cyfrowych bliźniaków została pierwotnie zastosowana do sprzętu produkcyjnego w 2002 roku. Dzięki wirtualnym modelom produkcyjnym możliwe były iteracyjne procesy modelowania, testowania i ulepszania produktów produkcyjnych w środowisku cyfrowym. Z czasem technologia ta rozprzestrzeniła się na różne sektory w produkcji. Niedawno technologię tę dostosowano do opieki zdrowotnej w zakresie medycyny precyzyjnej. W publikacji omówiono główne wyzwania, takie jak projektowanie badań klinicznych, integracja danych i prywatność, i przedstawiono perspektywy przyszłych postępów, podkreślając znaczenie tej technologii w opiece zdrowotnej.

Słowa kluczowe: cyfrowe bliźniaki, medycyna spersonalizowana, technologie cyfrowe

Abstract. The emergence of digital health technologies has ushered in a new era of personalized medicine, potentially revolutionizing the way clinical trials are conducted. Among these innovations, the emergence of the Digital Twin is a groundbreaking technology that has the potential to transform the conduct of clinical trials, especially Phase I and II trials. Digital twins are virtual representations of physical objects that act as their digital counterparts. The concept of digital twins was originally applied to manufacturing equipment in 2002. Virtual manufacturing models have enabled iterative processes of modeling, testing, and improving manufacturing products in a digital environment. Over time, this technology has spread to various sectors in manufacturing. More recently, this technology has been adapted to healthcare in the field of precision medicine. This article discusses the main challenges such as clinical trial design, data integration, and privacy, and provides an outlook for future advances, highlighting the importance of this technology in healthcare.

Key words: digital twins, personalized medicine, digital technologies

Wdrażanie zasad CRM w medycynie – aktualny stan wiedzy

Piotr Tuchowski², Joanna Androsiuk^{1,2}

Ratownicze postępowanie medyczne z pacjentem w stanie zagrożenia życia jest w wielu płaszczyznach spójne z zasadami postępowania stosowanymi w lotnictwie. Obie dziedziny – zarówno ratownictwo, jak i lotnictwo są wysoko specjalistyczne. Opierają się na pracy ludzi wykształconych, wysoko wykwalifikowanych, będących fachowcami w swoich dziedzinach. Każda ich pomyłka może skutkować zagrożeniem życia i zdrowia człowieka. Najważniejszą różnicą w tych dwóch obszarach jest podejście do niepowodzeń. W ratownictwie nie funkcjonuje – bądź funkcjonuje bardzo w słabym zakresie – kultura uczenia się na błędach i wyciągania z nich nauki, co jest w lotnictwie standardem.

Początkiem rozważań na ten temat jest wypowiedź, dotycząca liczby błędów medycznych, Petera Pronovosta, profesora Akademii Medycznej Uniwersytetu Johna Hopkina, wygłoszona przed Senatem Stanów Zjednoczonych: „Z tych liczb wynika, że każdego dnia rozbija się... rozbijają się dwa 747 [samolot Boeing 747]. Raz na dwa miesiące dochodzi do nowego ataku na World Trade Center, żadnemu innemu środowisku nie pozwoliłobyśmy tak nonszalancko obchodzić się z ludzkim życiem...” [19]. Przytoczony fragment w sposób dosadny zwraca uwagę na skalę zjawiska oraz wskazuje, że należy jak najszybciej zacząć zmniejszać liczbę popełnianych błędów, gdyż niosą one za sobą katastrofalne skutki. Dyskusja ta powinna jednak rozpocząć się od lotnictwa i wypracowanego tam spojrzenia na ten problem.

Początek rozważań na temat błędów ludzkich stanowiących przyczyny katastrof lotniczych sięga lat siedemdziesiątych zeszłego wieku. Trzy następujące po sobie katastrofy lotnicze, w których do głównych przyczyn należała nieodpowiednia komunikacja, stały się podstawą do wprowadzenia rozwiązań z zakresu zarządzania zasobami ludzkimi. Pierwszym zdarzeniem była katastrofa lotu nr 401 linii lotniczych Eastern Air Lines z 29 grudnia 1972 roku, gdy samolot Lockheed L-1011 TriStar rozbił się na bagnach Parku Narodowego Everglades, położonego w południowej części stanu Floryda, w Stanach Zjednoczonych. W katastrofie zginęło 101 osób ze 176 znajdujących się na pokładzie. Podczas podchodzenia do lądowania kontrolka zablokowania podwozia do pozycji lądowania nie zaświeciła się, mimo ponownej próby jego wysunięcia. Cała załoga w kokpicie skoncentrowała się na poszukiwaniu usterki, zaniedbując pilotowanie samolotu, co doprowadziło finalnie do jego rozbicia. Głównymi czynnikami wpływającymi na przebieg zdarzenia były: niewłaściwy podział obowiązków w kabinie i niedoskonałości w procesie szkolenia załogi. Samolot był nowy z całkowicie sprawnym podwoziem i innymi elementami, a główną przyczyną następujących po sobie zdarzeń była przepalona żarówka w konsoli kontrolnej

¹ Wydział Medyczny, Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

² Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla Dorosłych, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy

położenia podwozia [10]. Kolejną katastrofą, która ma ogromne znaczenie w procesie tworzenia nowych procedur, jest zderzenie dwóch samolotów na jednym pasie startowym na Teneryfie dnia 27 marca 1977 roku, w którym uczestniczyły dwie maszyny typu Boeing 747: holenderskich linii lotniczych Koninklijke Luchtvaart Maatschappij N.V. (KLM) oraz amerykańskich Pan American World Airways (Pan Am) [12]. Tego feralnego dnia doszło do nałożenia się na siebie wielu niefortunnych zdarzeń, które doprowadziły do największej katastrofy w historii lotnictwa, skutkującej 583 ofiarami śmiertelnymi z obu maszyn. Po analizie wysnuto wnioski, że zawiódł czynnik ludzki w obu załogach oraz na wieży kontroli lotów [13]. W konsekwencji wprowadzono wiele zmian w standardach postępowania na całym świecie i kolejny raz podkreślono potrzebę szkolenia załóg z zakresu współpracy, a historia tej katastrofy opisywana jest w wielu podręcznikach jako koronny przykład następstwa ludzkiej nieostrożności [20]. Ostatnim tragicznym zdarzeniem, leżącym u podstaw ogromnych zmian w komunikacji załóg lotniczych, była sytuacja z 28 grudnia 1978 roku na przedmieściach Portland. W samolocie Douglas DC-8 linii lotniczych United Airlines (lot nr 173) zginęło 10 osób ze 189 znajdujących się na pokładzie. Ponownie przyczyną był problem z sygnalizacją prawidłowo zablokowanego podwozia wysuniętego w konfiguracji do lądowania. Załoga przerwała podejście i tak długo rozwiązywała problem, że ostatecznie nie dostrzegła ubywającego do krytycznych wartości paliwa. Samolot spadł na ziemię z powodu wyłączenia się wszystkich silników, ponieważ skończyło się paliwo w zbiornikach [3]. Następstwem opisanych powyżej zdarzeń była wskazywana we wszystkich raportach z badań katastrof potrzeba szkolenia załóg w zakresie współpracy. Stało się to faktem w 1981 roku, gdy linie lotnicze United Airlines jako pierwsze na świecie wprowadziły takie szkolenia dla swoich załóg kokpitów, a w latach 90. rozszerzyły je o personel pokładowy. *Cockpit Resource Management* (pol. Zarządzanie Zasobami Kokpitu), a następnie *Crew Resource Management* (CRM, Zarządzanie Zasobami Załogi) to nazwa, która została utworzona w 1979 roku przez psychologa NASA Johna Laubera, badającego przez wiele lat procesy komunikacji w kokpicie. CRM to zestaw procedur szkoleniowych do stosowania w środowiskach, w których błąd ludzki może pociągać za sobą katastrofalne następstwa. Stosowany głównie w obszarze bezpieczeństwa lotów opiera się na komunikacji międzyludzkiej, przywództwie i podejmowaniu decyzji w kokpicie [11]. W kolejnych latach przeprowadzono wiele badań, które jasno wskazywały prawidłowo obrany kierunek zmian przez instytucje zajmujące się bezpieczeństwem w lotnictwie. Jedną z tego typu inicjatyw było sporządzenie raportu opublikowanego przez Międzynarodowe Zrzeszenie Przewoźników Powietrznych (IATA), w którym przedstawiono dane mówiące o tym, że w 2013 roku wykonano 36,4 milionów lotów komercyjnych, przewożąc ponad 3 miliardy pasażerów. Wskazano, że na skutek wypadków lotniczych w 2013 roku zginęło 240 osób. Określono, iż częstotliwość wypadków wynosi jeden na 2,4 miliony lotów [4], a w kolejnych latach czynnik ten wciąż rósł, osiągając w kolejnych latach wynik rzędu jeden wypadek na 8,3 milionów startów [6], z czego 20% stanowiły zdarzenia zakwalifikowane jako „czynnik ludzki” [19]. Dla porównania można postawić dostępne statystyki np. z roku 1912 roku,

gdy lotnictwo raczkowało, a śmiertelność w tej profesji była ogromna, sięgająca 25% kandydatów na pilotów ginących jeszcze w szkole lotniczej [8]. Polska, jako państwo członkowskie EASA, uczestniczy w badaniach zdarzeń i opracowywaniu statystyk europejskich, ale również w tworzeniu dokumentu Urzędu Lotnictwa Cywilnego „Sprawozdanie o stanie bezpieczeństwa w lotnictwie cywilnym za 2022 rok”, w którym umieszcza się wszystkie zdarzenia w odniesieniu do europejskich państw członkowskich. Z dokumentów tych wynika, iż w latach 2012–2022 w Polsce nie było ofiar śmiertelnych związanych z wykonywaniem lotów, podobnie jak w pozostałych krajach europejskich, natomiast poważnych obrażeń ciała doznały 3 osoby, a w Polsce nikt nie ucierpiał. We wspomnianym przedziale czasowym doszło do 122 poważnych incydentów i 7 wypadków, natomiast w Polsce odnotowano 10 poważnych incydentów, nie notując wypadku lotniczego [16]. Pamiętać należy, że w 2023 roku z Polskich lotnisk wystartowało 423 478 samolotów pasażerskich [15], a statystyka europejska mówi o 6,5 milionach lotów [14].

Ochrona zdrowia, w tym także ratownictwo medyczne, wypada na tle lotnictwa bardzo słabo. Światowe instytucje zajmujące się m.in. problematyką błędów, głównie mówiące o „możliwych do uniknięcia błędach lekarskich (medycznych)”, wskazują tendencję wzrostową. Jednak statystyki nie wskazują jednoznacznie korelacji nieprawidłowego działania personelu i niedostatecznego wyciągania wniosków z popełnionych błędów. Wielu badaczy tego tematu opiera się na liczbie spraw kierowanych do organów ścigania, ich finałach przed sądem oraz liczby skazanych medyków, co nijak nie oddaje liczby błędów, które zostały popełnione i np. zatajone przez personel. Niestety ujawnianie niepożądanych zdarzeń czy powikłań jest nadal napiętnowane w tym środowisku. Z drugiej jednak strony same działania medyczne są specyficzne i często w sytuacji, w której dochodzi do błędu, jest on niemożliwy do wykrycia, a więc błąd może zaistnieć bez świadomości popełniającego. Statystyka wskazuje, że w 1999 roku w USA z powodu możliwych do uniknięcia błędów lekarskich zmarło od 44 do 98 tysięcy pacjentów [2]. W kolejnych latach sytuacja nie uległa poprawie i opublikowane w 2013 roku badanie, analizujące dokumentację nowojorskich szpitali z lat 2008–2011, wskazuje na śmiertelność na poziomie ponad 400 tysięcy zgonów rocznie, a poważne powikłania określa na 20–30 razy więcej [16]. Polskie statystyki odbiegają od przytoczonych powyżej w związku z mniejszą populacją objętą badaniem. Liczbę błędów medycznych szacuje się na ok. 45 tysięcy. Statystyka Prokuratury Krajowej w 2016 roku wskazuje 4963 postępowania (wzrost o 45% w stosunku do roku 2015) w sprawach błędów medycznych. W kolejnym roku odnotowano wzrost tych postępowań o 23% [19]. Dane te są jednak trudne do oszacowania, ponieważ Polska nie jest zobowiązana do raportowania liczby i struktury błędów medycznych, w konsekwencji – nie prowadzi się systematycznego monitoringu w tym zakresie. Dlatego rzeczywista skala zjawiska nie jest dokładnie znana [21]. Opiera się ona głównie na liczbie prowadzonych przez organy ścigania spraw, informacji od rzeczników różnych instytucji, takich jak izby lekarskie lub pielęgniarskie. Dane te nie są jednak w pełni wiarygodne ze względu na charakter prowadzonych spraw i sumowanie ich ze sprawami dotyczącymi błędów.

Zestawienie ze sobą porażki i powodzenia oraz umiejętność wyciągnięcia wniosków z niepowodzeń są szansą na rozwój. To właśnie dobra komunikacja w zespole i kultura nauki na błędach wydaje się być odpowiednią drogą do osiągnięcia sukcesu w medycynie, podobnie jak to miało miejsce w lotnictwie. Powstała więc koncepcja adaptacji rozwiązań z lotnictwa, które wypracowało kulturę nauki na błędach oraz formy komunikacji i współpracy w zespołach już wiele lat temu, do części ochrony zdrowia, w tym także do ratownictwa. Oba środowiska działają w deficycie czasu, decydując o życiu i zdrowiu człowieka, co jest najważniejszym punktem wspólnym. Za granicami naszego kraju pojawiają się doniesienia na temat szkoleń z zarządzania zasobami załogi (CRM) jako popularnej metody zwiększania bezpieczeństwa pacjentów poprzez uwzględnienie roli, jaką czynniki ludzkie odgrywają w świadczeniu opieki zdrowotnej [1]. W szkoleniu CRM uczestnicy uczą się indywidualnych umiejętności zespołowych, takich jak komunikacja i podejmowanie decyzji, poprzez dyskusje grupowe i działania [7]. Wskazuje się, że zespoły sal operacyjnych i chirurgii, medycyny ratunkowej, personel oddziałów intensywnej terapii i anestezjologii mają najwięcej kontaktu z interwencjami obejmującymi zakres szkoleń CRM. Chirurdzy zauważają, że pacjenci różnią się pod względem standardów i stałych funkcjonalnych, chorób, leczenia itp.; jest to zasadnicza różnica w porównaniu z otoczeniem mechanicznym, takim jak lotnictwo. Analogie szkoleniowe należy zatem traktować ostrożnie: nie ma jednego modelu kultury bezpieczeństwa, a salę operacyjną należy postrzegać w jej własnym kontekście. Przenoszenie modelu z jednego do drugiego jest ograniczone przez te różnice. Kultura bezpieczeństwa sali operacyjnej jest zawsze kulturą lokalną, stale konfrontującą się z kapryсами istot żywych i biologii, podczas gdy w lotnictwie bezpieczeństwo opiera się niemal wyłącznie na interakcji człowiek/maszyna i systemie technicznym: tj. środowisku, które ma być kontrolowane lub przynajmniej kontrolowalne. Co więcej grupa, która znajduje się na sali operacyjnej, składa się z osób o różnym statusie i kwalifikacjach, wszystkie w tym samym miejscu i czasie. To tak, jakby w kokpicie umieścić pilotów na różnych etapach szkolenia, kontrolerów ruchu lotniczego, inżynierów bezpieczeństwa systemów lotniczych i personel pokładowy. Dynamika w sali operacyjnej nie jest taka sama jak w kokpicie z dwoma pilotami – obaj z tym samym poziomem wyszkolenia: na sali operacyjnej są młodszy i starszy chirurdzy, anestezjologowie, pielęgniarki operacyjne, pielęgniarki anestezjologiczne i personel pomocniczy, wszyscy pracują w tym samym pomieszczeniu. Zmierzając w kierunku wyeliminowania ryzyka związanego z zabiegami chirurgicznymi, powinno się rozmawiać z instruktorami zajmującymi się zarządzaniem ryzykiem w lotnictwie i wykorzystać nowe spojrzenie na zapobieganie ryzyku na sali operacyjnej [5].

Również specjaliści intensywnej terapii zauważyli, że CRM można wykorzystać w warunkach ich oddziału. Obecnie rośnie świadomość, że zdarzenia niepożądane na oddziale intensywnej terapii (OIT) są częściej spowodowane problemami związanymi z umiejętnościami nietechnicznymi niż brakiem wiedzy technicznej lub klinicznej. Szkolenia zespołowe, takie jak zarządzanie zasobami

załogi (CRM), mają na celu poprawę umiejętności nietechnicznych. Dotychczas opublikowane badania wskazują, że CRM samo w sobie nie zmienia zachowania ani wyników leczenia pacjentów, ale zmienia sposób, w jaki uczestnicy myślą o błędach i ryzyku. Na tej podstawie stwierdzono, że CRM wymaga połączenia z innymi inicjatywami w celu poprawy wyników klinicznych [17]. W kontekście poprawy opieki nad pacjentami powstają również szkolenia oparte na CRM w warunkach symulacji medycznej [9], co może być ważnym elementem kształcenia przyszłych kadr medycznych.

Powszechne zastosowanie zasad CRM w lotnictwie przyczyniło się do znacznej redukcji wypadków śmiertelnych spowodowanych przez błąd ludzki. W ochronie zdrowia wskazuje się rosnącą liczbę popełnianych błędów. Z tego powodu podejmowane są próby implementacji rozwiązań CRM stosowanych w lotnictwie do medycyny. Aktualny stan wiedzy świadczy o tym, iż niewiele jest badań na ten temat. Pojawiają się publikacje mówiące o nauczaniu zasad CRM w warunkach symulacji medycznej. Autorzy zwracają również uwagę na istotne znaczenie współpracy i zarządzania zespołem w poszczególnych specjalizacjach medycyny i przedstawiają korzyści płynące z wdrożenia zasad powszechnie stosowanych w lotnictwie. Istnieje potrzeba dalszych, długofalowych badań w celu określenia wpływu wdrażanych zasad CRM na śmiertelność pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Aircraft accident report. (1973) NTSB-AAR-73-14, Washington.
2. Aircraft accident report. (1979) ICAO CIRCULAR 153-AN/56, Madryt.
3. Aircraft accident report. (1979) NTSB-AAR-79-7, Washington .
4. Annual Review. (2013) International Air Transport Association, Cape Town.
5. Cadre B., Dubey G., Thierry B., Simon F. (2023) Reinventing human factors in aviation for head and neck surgery. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 140(2): 63–64.
6. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindm-kaj/https://www.iata.org/en/iata-repository/pressroom/fact-sheets/fact-sheet-safety/ (dostęp: 03.07.2024).
7. Clay-Williams R., Greenfield D., Stone J., Braithwaite J. (2014) On a wing and a prayer: an assessment of modularized crew resource management training for health care professionals. *J Contin Educ Health Prof* 34(1): 56–67.
8. Coyle D. (2011) Kod talentu. Jak zostać geniuszem. Warszawa: Wydawnictwo Szachowe Penelopa.
9. Fung L., Boet S., Bould M.D., Qosa H., Perrier L., Tricco A., Tavares W., Reeves S. (2015) Impact of crisis resource management simulation-based training for interprofessional and interdisciplinary teams: a systematic review. *J Interprof Care* 29(5): 433–444.
10. Gross B., Rusin L., Kiesewetter J., Zottmann J.M., Fischer M.R., Pruckner S., Zach A. (2019) Crew resource management training in healthcare. *BMJ Open* 9(2): 025247.

11. Helmreich R.L., Merritt A.C., Wilhelm J.A. (1996) The evolution of crew resource management training in commercial aviation, supported by FAA Grant 92-G-017. Warszawa.
12. <https://geekweek.interia.pl/historia/news-katastrofa-na-teneryfie-czarny-dzien-w-historii-lotnictwa,nId,2561892> (dostęp: 26.06.2024).
13. <https://nasledie.pravda.ru/1112675-katastrofa/> (dostęp: 26.06.2024).
14. <https://tvn24.pl/biznes/z-kraju/europejskie-lotniska-ranking-punktualnosci-2023-st7319618> (dostęp: 17.07.2024).
15. <https://www.pansa.pl/podsumowanie-ruchu-lotniczego-w-2023-roku/> (dostęp: 17.07.2024)
16. James J.T. (2013) A new evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. *J Patient Saf* 9(3): 122–128.
17. Kemper P.F., de Bruijne M., van Dyck C., So R.L., Tangkau P., Wagner C. (2016) Crew resource management training in the intensive care unit. A multisite controlled before-after study. *BMJ Qual Saf* 25(8): 577–587.
18. Puch E., Nowak-Jaroszyk M., Swora-Cwynar E. (2020) Błąd medyczny w teorii i praktyce – przegląd najważniejszych zagadnień. *Med Pr* 71(5): 613–630.
19. Sprawozdanie o stanie bezpieczeństwa w lotnictwie cywilnym za 2022 rok. (2023) Warszawa: Urząd Lotnictwa Cywilnego.
20. Syed M. (2021) Metoda czarnej skrzynki. Kraków: Insignis.
21. Trnka J., Drobik J., Susło R. (2010) Monitorowanie błędów medycznych – problem naukowy czy praktyczny. *Fam Med Prim Care Rev* 12(3): 1005–1006.

The implementation of crew resource management (CRM) principles in medicine: a review of the current state of knowledge

Streszczenie. CRM to pojęcie wywodzące się z psychologii, określające zestaw procedur szkoleniowych do stosowania w środowiskach, w których błąd ludzki może pociągać za sobą katastrofalne następstwa. Powszechne zastosowanie zasad CRM w lotnictwie przyczyniło się do znacznej redukcji wypadków śmiertelnych spowodowanych przez błąd ludzki. W ochronie zdrowia wskazuje się rosnącą liczbę popełnianych błędów. Z tego powodu podejmowane są próby implementacji rozwiązań CRM stosowanych w lotnictwie do medycyny. Celem publikacji był przegląd aktualnych doniesień dotyczących wdrażania zasad CRM w medycynie. Aktualny stan wiedzy wskazuje, iż niewiele jest badań na ten temat. Pojawiają się publikacje zawierające informacje o nauczaniu zasad CRM w warunkach symulacji medycznej. Autorzy zwracają również uwagę na istotne znaczenie współpracy i zarządzania zespołem w poszczególnych specjalizacjach medycyny i przedstawiają korzyści płynące z wdrożenia zasad powszechnie stosowanych w lotnictwie. Istnieje potrzeba przeprowadzenia większej liczby badań w tym zakresie.

Słowa kluczowe: zarządzanie zasobami zespołu (CRM), bezpieczeństwo pacjenta, współpraca zespołu medycznego, komunikacja w opiece zdrowotnej, czynniki ludzkie w medycynie, podejmowanie decyzji klinicznych

Abstract. CRM is a concept derived from psychology, defining a set of training procedures for use in environments where human error can have catastrophic consequences. The widespread use of CRM principles in aviation has contributed to a significant reduction in fatal accidents caused by human error. The growing number of errors is indicated in health care. For this reason, attempts are being made to implement CRM solutions used in aviation into medicine. The aim of this publication was to review current reports on the implementation of CRM principles in medicine. The current state of knowledge shows that there is little research on this topic. There are publications about teaching CRM principles in medical simulation conditions. The authors also draw attention to the significant importance of cooperation and team management in individual medical specialties and present the benefits of implementing the principles commonly used in aviation. There is a need for more research in this area.

Key words: Crew Resource Management (CRM), patient safety, medical teamwork, communication in healthcare, human factors in medicine, clinical decision-making

Wybrane aspekty zastosowania sztucznej inteligencji w diagnostyce obrazowej

Adam Lemanowicz¹, Zbigniew Serafin²

Autorzy publikacji mają świadomość, że AI to temat niezwykle powszechny w przestrzeni publicznej i przez to na tyle mało zajmujący, że już nie chce się o tym czytać. Jednak z drugiej strony za sprawą sztucznej inteligencji (*Artificial Intelligence*) za chwilę znikną kolejne zawody, w tym zawody medyczne, to zaś doprowadzi do poważnych problemów socjologicznych. Pewien znajomy profesor urologii stwierdził któregoś dnia, że nikt tak pięknie nie kręci sznura na własną szyję jak radiolodzy. Jego wypowiedź odnosiła się do zaangażowania autorów w prace nad AI w diagnostyce obrazowej. I jest w niej sporo racji: prawdopodobnie radiolodzy i patomorfolodzy będą pierwszymi „ofiarami” sztucznej inteligencji w medycynie. Ich praca polega bowiem na wychwytywaniu nieprawidłowości w obrazach komputerowych i korelowaniu tych nieprawidłowości ze znanymi patologiami, co zarazem nie stanowi dużego problemu dla odpowiednio wytrenowanej AI. Co ciekawe amerykańscy radiolodzy już kilkanaście lat temu, przed rewolucją związaną ze sztuczną inteligencją, postulowali zmianę swojej roli w systemie ochrony zdrowia z *volume-based radiology* na *value-based radiology*. Zgodnie z tym podejściem głównym zadaniem radiologii nie powinno być już opisywanie coraz większej liczby badań obrazowych, a raczej konsultacje kliniczne i rekomendacje odnośnie do dalszego postępowania. W tym AI póki co nie zastąpi radiologów – a przynajmniej trzeba mieć taką nadzieję.

Sztuczna inteligencja to szybko rozwijająca się dziedzina komputerowej analizy danych, wpływająca na każdy aspekt życia ludzi, łącznie ze sposobem, w jaki traktuje się medycynę. Pracownicy ochrony zdrowia muszą nadążać za tempem rozwoju cyfrowego, aby pozostać w zawodzie. Liczba i złożoność badań obrazowych w czasie ostatnich 2–3 lat gwałtownie wzrosły, zresztą nie tylko w Polsce. Wobec względnie stałej liczby radiologów, regulowanej przez Ministerstwo Zdrowia, powstaje niedobór siły roboczej i nadmierne ich obciążenie. W rezultacie spada jakość diagnoz i rosną zaległości w opisach. Dość powiedzieć, że dwumiesięczny czas oczekiwania na opis badania rezonansu magnetycznego w Polsce nie jest niczym niezwykłym. W teorii AI może zwiększyć zarówno szybkość, jak i jakość raportowania. Prezentowana publikacja powstała w celu omówienia zalet i zagrożeń, związanych ze stosowaniem AI w diagnostyce obrazowej.

¹ Wydział Lekarski, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

² Wydział Medyczny, Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Sztuczna inteligencja w diagnostyce obrazowej

AI to szerokie pojęcie obejmujące techniki komputerowe wykorzystywane do wykonywania zadań typowych dla ludzkiej inteligencji. Podzbiorem AI jest uczenie maszynowe (*Machine Learning*, ML), którego działanie polega na tworzeniu algorytmów samodzielnie uczących się na podstawie danych i prognozowaniu wyników [4]. Nadal jednak (przynajmniej jeszcze przez jakiś czas) ML opierać się będzie na nadzorze człowieka. Z kolei głębokie uczenie (*Deep Learning*, DL) jest podzbiorem ML, który wykorzystuje sieci neuronowe do znajdowania i uczenia się wzorców w dostarczonych danych. Szkolenie modelu DL zwykle wymaga dużej liczby danych, a także niemałych zasobów obliczeniowych ze względu na złożoność architektury sieci neuronowych.

Szczególnym polem badań z zastosowaniem AI jest radiomika [5]. To technika komputerowa, pozwalająca na analizę matematycznych cech obrazu radiologicznego, niewidocznych dla oka ludzkiego, jak kurtoza skali szarości. Jest to szybko rosnące pole badawcze, stosowane obecnie głównie w obszarze obrazowania onkologicznego. AI w radiomice ma za zadanie segmentację struktur anatomicznych, rozwój modelu i jego walidację.

AI otwiera wiele obiecujących perspektyw, ale w obecnej formie ma też swoje ograniczenia. Prezentowana publikacja ma na celu krytyczne podsumowanie najważniejszych zagadnień z zakresu roli AI w diagnostyce obrazowej.

Zalety stosowania sztucznej inteligencji w diagnostyce obrazowej

1. Wykonanie badania obrazowego

Technologia AI już od wielu lat wspomaga wykonanie badań obrazowych, szczególnie w tomografii komputerowej (TK) i w badaniach rezonansu magnetycznego (MR). AI wspiera techników elektroradiologii w planowaniu badań począwszy od pozycjonowania chorego w aparacie, przez przyspieszenie doboru protokołów badania w zależności od wieku, masy ciała i wskazania, na duplikacji okolic anatomicznych w kolejnych sekwencjach kończąc. W tym zakresie AI ma na celu skrócenie czasu badania i zwiększenie powtarzalności skanowania [7].

2. Poprawa jakości obrazowania

Modele DL są również od wielu lat praktycznie stosowane do poprawy jakości badań obrazowych, w tym zwłaszcza do zmniejszenia szumu obrazu, zwiększenia kontrastu, przyspieszenia akwizycji, zwiększenia rozdzielczości obrazu czy usuwania artefaktów (np. ruchowych lub pochodzących od implantów metalicznych) (rys. 1).



Rys. 1. Porównanie pierwotnego obrazu TK miednicy u pacjentki z endoprotezą stawu biodrowego oraz tego samego obrazu po zastosowaniu algorytmu usuwającego artefakty pochodzące od metalu (źródło: materiały własne autorów)

3. Zmniejszenie dawki promieniowania w badaniach TK

W TK próby zmniejszenia dawki promieniowania nieuchronnie wiążą się ze zwiększeniem szumu obrazu, a w konsekwencji – ze zmniejszeniem jakości diagnostycznej badania. Przez wiele lat rozwiązaniem tego problemu były matematyczne algorytmy iteracyjne [8]. Obecnie AI pozwala na dalsze zmniejszenie

dawki promieniowania przy zachowaniu odpowiedniej jakości obrazu [6]. Te same techniki mogą być zastosowane do zwiększenia rozdzielczości obrazu przy zachowanej jego jakości [1].

4. Obrazy wirtualne

AI umożliwia tworzenie wirtualnych obrazów, co znacznie skraca czas badania. W TK za pomocą technik dwuenergetycznych można, wykorzystując skany otrzymane po podaniu środka kontrastującego, wygenerować sztucznie obrazy bez wzmocnienia kontrastowego; nie jest to jednak AI, a prosta matematyka. W fazach testowych jest natomiast sytuacja odwrotna, znacznie bardziej istotna klinicznie: tworzenie wirtualnych obrazów wzmocnienia kontrastowego bez podania środków farmakologicznych [9]. W MR z użyciem jednej sekwencji skanowania można wytworzyć niemal wszystkie wirtualne obrazy konieczne do pełnej diagnostyki mózgowia [12]. To niezwykle cenne narzędzie w przypadku, gdy istotny jest krótki czas skanowania: u chorych pobudzonych, bez kontaktu i u dzieci.

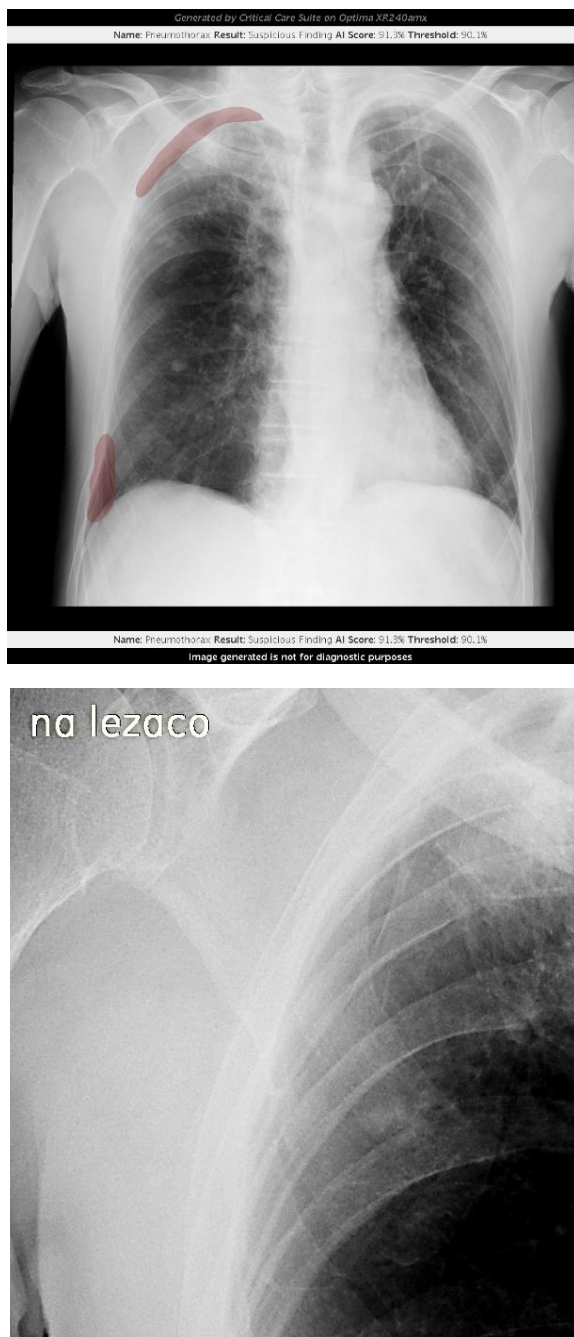
5. Automatyczne wykrywanie struktur anatomicznych i zmian patologicznych

Obecnie algorytmy AI mogą, już samodzielnie wykrywać struktury anatomiczne, np. numerować kręgi (rys. 2) czy też określać wielkość gruczołu krokowego w badaniu MR. Wskazują również zmiany patologiczne, które charakteryzują się wysokim kontrastem w stosunku do tkanki natywnej, np. guzki lite w płucach czy uwapnione złoże w nerkach, a także wykrywają stany nagłe, np. odmę opłucnową na radiogramach klatki piersiowej (rys. 3). Od wielu lat, jeszcze zanim zaczęto posługiwać się nazwą AI, radiologiczne stacje opisowe mogły usuwać pewne struktury anatomiczne w celu polepszenia wizualizacji innych narządów. Na przykład aby odpowiednio zobrazować serce, usuwane są struktury kostne klatki piersiowej (rys. 4).

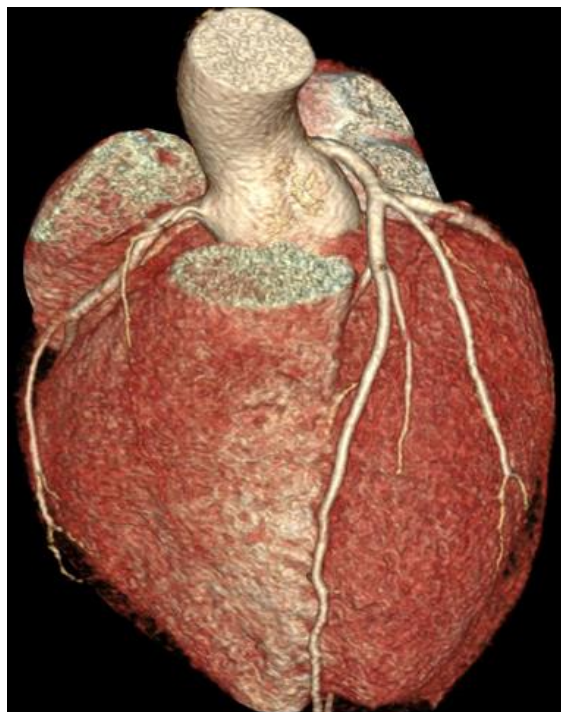
Nowszym, szeroko wykorzystywanym zastosowaniem AI jest automatyczna segmentacja zmian patologicznych, np. zawału mózgu (rys. 5), guzów mózgu, guzów wątroby czy guzów stercza. W dalszym etapie AI samodzielnie porównuje wielkość zmian patologicznych z poprzednimi badaniami i określa dynamikę w powszechnie stosowanych skalach klinicznych (np. ASPECTS, WHO, RECIST).



Rys. 2. Automatyczne numerowanie kręgów w TK z wykorzystaniem algorytmu AI (syngo.via, Siemens Healthneers. Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy), (źródło: materiały własne autorów)



Rys. 3. Detekcja odmy opłucnowej przez AI na radiogramie klatki piersiowej (Optima XR240amx, Critical Care Suite, GE. Wielospecjalistyczny Szpital Miejski w Bydgoszczy) oraz obraz referencyjny potwierdzający diagnozę (źródło: materiały własne autorów)



Rys. 4. Obrazowanie serca z usunięciem struktur kostnych (źródło: materiały własne autorów)



Rys. 5. Automatyczna segmentacja obszarów mózgu, identyfikacja potencjalnych zmian niedokrwiennych oraz obliczenie wskaźnika ASPECT Score w TK głowy (syngo.via, Siemens Healthneers. Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy), (źródło: materiały własne autorów)

6. Automatyczne generowanie wyników

Prace nad systemami AI, które samodzielnie opisują badania obrazowe, są zaawansowane, również w Polsce [11]. Na razie takie programy są dość prymitywne i wymagają sporego nakładu czasu nadzorującego operatora. Z pewnością jednak AI za rok lub dwa lata będzie w sposób czytelny opisywać badania. Pozostaje jednak pytanie o czułość i swoistość takich opisów oraz o ich wartość w sensie prawnym – kto będzie odpowiedzialny za nieprawidłowy opis: producent oprogramowania czy też podmiot używający oprogramowanie bez nadzoru radiologa?

Wyzwania związane ze stosowaniem sztucznej inteligencji w diagnostyce obrazowej

1. Popularność AI

Sztuczna inteligencja stała się symbolem postępu technologicznego w 2024 roku. Znaczką AI wciskają się w świadomość w każdym aspekcie życia, również w diagnostyce obrazowej. Problem tkwi w tym, że AI próbują implementować do obrazowania medycznego ludzie kompletnie do tego nieprzygotowani.

Od zawsze radiolodzy narzekają na to, że zazwyczaj oprogramowanie dla stacji diagnostycznych projektują informatycy, a nie lekarze. Nie ma sensu podawanie przykładów negatywnych, gdy dotarcie do pożądanej, prostej funkcji wymaga telefonu do aplikanta. Dobrym przykładem jest natomiast oprogramowanie opracowane przez uzdolnionego polskiego radiologa, dr. Macieja Frankiewicza [10]. To samo odnosi się do programów AI w diagnostyce obrazowej: wiele z nich nie uwzględnia potrzeb klinicznych, skupiając się jedynie na morfometrii. Bez współpracy pomiędzy programistą a użytkownikiem końcowym nie będzie dalszego postępu.

2. Wysokie koszty wdrożenia

AI wymaga wysokich mocy obliczeniowych i istotnie zwiększa ślad węglowy. Przynajmniej w Polsce powszechne wdrożenie AI do szpitali i jednostek ambulatoryjnych zajmie jeszcze wiele lat ze względu na wielką różnorodność stosowanych systemów RIS (*Radiological Information System*), PACS (*Picture Archiving and Communication System*) i HIS (*Hospital Information System*), które są informatyczną podstawą działania jednostek opieki zdrowotnej. Koszty wdrożenia AI dodatkowo podwyższa konieczność certyfikowania oprogramowania do użycia w opiece zdrowotnej przez amerykańską FDA lub europejski system CE.

Obecnie dostawcy technologii do badań obrazowych samodzielnie implementują AI do swoich systemów. Brak w tym naukowej walidacji owych rozwiązań i porównania poszczególnych elementów. *De facto* – tak jak w przypadku lodówek AI stała się emblematem, mającym przyciągać klientów.

3. Błąd algorytmiczny i możliwość uogólnienia

Należy pamiętać, że AI musi być wstępnie zaprojektowana przez człowieka, niezależne od jej własnych możliwości w zakresie dalszego niezależnego uczenia. Zatem jednym z istotnych wyzwań związanych ze sztuczną inteligencją w obrazowaniu diagnostycznym jest błąd algorytmiczny (błąd człowieka), który może prowadzić do rozbieżności w wynikach diagnostycznych. Modeli sztucznej inteligencji często dotyczą ponadto problemy związane z możliwością uogólnienia, ponieważ mogą one nie działać równie dobrze w różnych populacjach lub sposobach obrazowania (*generalizability*) [3].

Zapewne jest to problem tymczasowy, zanim AI nie zacznie pozyskiwać wszystkich danych demograficznych z systemów HIS i kompilować ich z wynikami obrazowania. Jednak obecnie takie rozwiązania są nadal na etapie testów.

4. Przediagnozowanie (Overdiagnosis)

Systemy AI wykazywać mogą pewną tendencję do zmniejszania swoistości badań poprzez zwiększenie liczby wyników fałszywie dodatnich [13]. Wynika to zapewne ze starań osób nadzorujących te systemy do utrzymywania ich bardzo wysokiej czułości. Osoby bez doświadczenia w medycynie nie rozumieją, że czułość i swoistość (a także precyzja i dokładność) to równie ważne parametry testów diagnostycznych. Niska swoistość wiąże się ze zwiększeniem liczby niepotrzebnych badań dodatkowych i w konsekwencji – ze zwiększeniem kosztów opieki zdrowotnej, niepotrzebnym niepokojem pacjentów i ze zmniejszeniem zaufania do medycyny [2].

Podsumowanie

AI w diagnostyce obrazowej ma wielki potencjał zwiększania dokładności diagnostycznej i technicznej wydajności diagnostyki. Jednak aby w pełni wykorzystać zalety AI, należy zrozumieć i uwzględnić jej ograniczenia. Stosowanie AI w diagnostyce obrazowej ma wielką przyszłość, włącznie z wykluczeniem radiologów z części procesu diagnostycznego, co autorów publikacji akurat nie cieszy. Z drugiej strony AI otwiera radiologom możliwość stania się klinicystami, wnoszącymi istotny wkład do postępowania terapeutycznego, a nie ogranicza ich roli tylko do pełnienia funkcji „opisywaczy” badań.

Piśmiennictwo

1. Akagi M., Nakamura Y., Higaki T. et al. (2019) Deep learning reconstruction improves image quality of abdominal ultra-high-resolution CT. *Eur Radiol* 29, 6163–6171.
2. Chartrand G., Cheng P.M., Worontsov E., Drozdal M., Turcotte S., Pal C.J., Kadoury S., Tang A. (2017) Deep learning: a primer for radiologists. *Radiographics* 37(7): 2113–2131.
3. Cohen G.I., Minssen T., Price W.N., Robertson C., Shachar C. (2022) The future of medical device regulation: innovation and protection. Cambridge: Cambridge University Press, 77–90.
4. European Society of Radiology., D'Antonoli T.A., Marcio A.B.C., Silva V.C., Huisman M., Kotter E., Koltsakis E., van Ooijen P.M.A., Ranschaert E.R., Yilmaz P. (2023) ESR modern radiology ebook: / artificial intelligence in radiology. Vienna: ESR.
5. Gillies R., Kinahan P., Hricak H. (2016) Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology* 278(2): 563–577.
6. Immonen E., Wong J., Nieminen M., Kekkonen L., Roine S., Törnroos S., Lanca L., Guan F., Metsälä E. (2022) The use of deep learning towards dose optimization in low-dose computed tomography: a scoping review. *Radiography* 28(1): 208–214.
7. Kalra A., Chakraborty A., Fine B., Reicher J. (2020) Machine learning for automation of radiology protocols for quality and efficiency improvement. *J Am Coll Radiol* 17(9): 1149–1158.
8. Klink T., Obmann V., Heverhagen J., Stork A., Adam G., Begemann P. (2014) Reducing CT radiation dose with iterative reconstruction algorithms: the influence of scan and reconstruction parameters on image quality and CTDIvol. *Eur J Radiol* 83(9): 1645–1654.
9. Liu J., Tian Y., Duzgol C., Akin O., Ağildere A.M., Haberal K.M., Coşkun M. (2022) Virtual contrast enhancement for CT scans of abdomen and pelvis. *Comput Med Imaging Graph* 100: 102094., doi: 10.1016/j.compmedimag.2022.102094. PMID: 35914340; PMCID: PMC10227907.
10. Medixant. RadiAnt DICOM Viewer [Software]. Version 2024.2. Dec 23. URL: <https://www.radiantviewer.com>
11. Szlachetka M. AI skraca czas czekania pacjentów na wyniki badań. Program stworzyła firma z Łodzi. <https://lodz.wyborcza.pl/lodz/7,35136,31189850,ai-skraca-czas-jaki-pacjent-czeka-na-wyniki-badan-program.html>
12. Tanenbaum L.N., Tsiouris A.J., Johnson A.N., Naidich T.P., DeLano M.C., Melhem E.R., Quarterman P., Parameswaran S.X., Shankaranarayanan A., Goyen M., Field A.S. (2017) Synthetic MRI for clinical neuroimaging: results of the magnetic resonance image compilation (MAGiC) prospective, multicenter, multireader trial. *AJNR Am J Neuroradiol* 38(6): 1103–1110.
13. Yen M.F., Tabár L., Vitak B., Smith R.A., Chen H.H., Duffy S.W. (2003) Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer* 39(12): 1746–1754.

Selected aspects of the application of artificial intelligence in diagnostic imaging

Streszczenie. Sztuczna inteligencja (AI) dynamicznie rozwija się jako technologia transformująca diagnostykę obrazową, oferując potencjalne rozwiązania dla takich wyzwań, jak niedobory kadrowe i rosnące obciążenie pracą radiologów. Jednocześnie implementacja AI rodzi pytania o przyszłość tego zawodu i tworzy nowe ryzyka. Celem publikacji jest krytyczne omówienie głównych zalet i zagrożeń związanych ze stosowaniem sztucznej inteligencji w diagnostyce obrazowej, w tym przeglądu obecnych i przyszłych zastosowań AI w radiologii, analizy jej wpływu na procesy diagnostyczne, jakość obrazowania oraz rolę personelu medycznego, a także istotne zagrożenia. Korzyści, takie jak poprawa jakości obrazów i automatyzacja detekcji patologii, skonfrontowane są z wyzwaniami obejmującymi wysokie koszty, ryzyko błędów algorytmicznych, problemy z generalizacją modeli oraz niebezpieczeństwem przediagnozowania. Niemniej świadome i odpowiedzialne wykorzystanie AI, mimo obaw o przyszłość zawodu, ma potencjał zrewolucjonizowania dziedziny i przypuszczalnego przekształcenia roli radiologa w kierunku konsultanta klinicznego, co będzie wymagało jednak ścisłej współpracy między technologami a klinicystami.

Słowa kluczowe: AI, sztuczna inteligencja, radiologia, diagnostyka obrazowa, zalety i zagrożenia AI

Abstract. Artificial intelligence (AI) is dynamically developing as a transformative technology in diagnostic imaging, offering potential solutions to challenges such as staff shortages and the increasing workload of radiologists. At the same time, the implementation of AI raises questions about the future of this profession and creates new risks. The aim of this review article is to critically discuss the main advantages and threats associated with the use of artificial intelligence in diagnostic imaging, including a review of current and future applications of AI in radiology, an analysis of its impact on diagnostic processes, imaging quality, and the role of medical personnel, as well as significant threats. Benefits, such as improved image quality and automation of pathology detection, are confronted with challenges including high costs, the risk of algorithmic errors, problems with model generalization, and the danger of overdiagnosis. Nevertheless, conscious and responsible use of AI, despite concerns about the future of the profession, has the potential to revolutionize the field and potentially transform the role of the radiologist towards that of a clinical consultant, requiring, however, close collaboration between technologists and clinicians.

Key words: AI, artificial intelligence, radiology, diagnostic imaging, advantages and threats of AI

