

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XVIII

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

**Innowacje w medycynie.
Przegląd wybranych technologii XXI wieku**

Tom 18

Redakcja
Jakub Kufel
Piotr Lewandowski

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XVIII

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Redakcja
Jakub Kufel, Piotr Lewandowski

Opieka naukowa
dr hab. n. med. Zbigniew Nawrat, prof. IPS

Recenzenci:
dr hab. n. pr. Anna Wierzbica, prof. UŚ
dr n. med. Michał Jelonek
lek. Marcin Goławski
lek. Dominika Kondol
lek. Maciej Koźlik
mgr Karol Krystek
lek. Jakub Kufel
mgr Kamila Kuśpiel
lek. Piotr Lewandowski

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki:
Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-67959-84-1

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ, WRZESIEŃ 2024

SPIS TREŚCI

Przedmowa	9
Sztuczna inteligencja jako sojusznik w walce z cukrzycą: nowoczesne strategie leczenia	11
Agnieszka Sawina, Sara Rakotoarison, Martyna Nowak, Michał Tutaj, Konrad Gigoń, Joanna Jureczko	
Spektrum autyzmu. Wykorzystanie sztucznej inteligencji	35
Sara Rakotoarison, Agnieszka Sawina, Martyna Nowak, Joanna Jureczko, Michał Tutaj, Konrad Gigoń	
Zastosowanie sztucznej inteligencji w diagnostyce schorzeń dermatologicznych	47
Daria Rost, Karolina Gancarczyk, Piotr Głodek, Piotr Granatowski, Aleksandra Kaluża, Nikita Skorgowski	
Odpowiedzialność karna lekarza i ratownika medycznego. Nowe zagadnienia związane z robotyką i sztuczną inteligencją	69
Krzysztof Lewandowski	
Szczepionki mRNA w leczeniu COVID-19 oraz nadzieją nowej ery leczenia nowotworów	83
Kacper Jaros, Kaja Hanyś, Jadwiga Hartman, Aleksandra Hakało	
Terapia długodziałająca w leczeniu pacjentów z HIV	103
Aleksandra Zdunek, Jakub Warecki, Magdalena Trólka, Wiktoria Ignacy, Jakub Słota	

Potencjalne zastosowanie SARS-CoV-2 w immunoterapii nowotworów - perspektywy i ograniczenia	123
Dominika Kaczyńska, Michał Bielówka, Kinga Kwiatkowska, Oliwia Wydmańska, Alicja Pluta, Jakub Staniszewski	
Przeznaczkowa stymulacja magnetyczna w leczeniu zaburzeń depresyjnych u dzieci i młodzieży – przegląd aktualnej wiedzy	141
Michał Wilk, Martyna Szlenk, Patryk Walocha, Julia Stachowiak	
Wykorzystanie inhibitorów PDE4 w leczeniu depresji	161
Magdalena Stencel, Błażej Pilarski, Julia Kuca, Bartosz Bula	
Postępy w leczeniu stwardnienia rozsianego	175
Matylda Kujawińska, Iga Kwas, Justyna Zientek , Piotr Ziobro	
Zastosowanie DMT w leczeniu stwardnienia rozsianego	193
Anna Cidyło, Amelia Kłonica, Kacper Jaros	
Anomalie krążenia wieńcowego.	
Nowe techniki diagnostyki i metody klasyfikacji	213
Dariusz Kucias, Aleksandra Korus, Eliza Barczyk, Wojciech Dobczyński	
Niedobór testosteronu –	
czynnik rozwoju chorób układu krążenia u mężczyzn	223
Wojciech Dobczyński, Dariusz Kucias, Aleksandra Korus, Eliza Barczyk	
Podsumowanie zastosowania i skuteczności technik mindfulness w schorzeniach kardiologicznych	237
Aleksandra Korus, Eliza Barczyk, Wojciech Dobczyński, Dariusz Kucias	
Aktywność fizyczna i trening wysiłkowy u osób z niewydolnością serca – czy to możliwe?	251
Eliza Barczyk, Wojciech Dobczyński, Dariusz Kucias, Aleksandra Korus	

Terapeutyczna rola Polipeptydu aktywującego cyklazę adenylanową przysadki mózgowej (PACAP) w chorobach związanych z wiekiem.....	263
Alicja Pluta, Adam Mitręga, Michał Bielówka, Kinga Kwiatkowska, Jakub Staniszewski, Aleksandra Wocław	
Zastosowanie nowych technologii w otorynolaryngologii.....	299
Szymon Trybuś, Paweł Łajczak, Kamil Józwik, Julita Janiec, Bartłomiej Jurek, Krzysztof Żerdziński	
Zarys fizjoterapii po cesarskim cięciu, ze szczególnym uwzględnieniem roli fizjoterapeuty w procesie diagnostyczno- leczniczym.....	313
Agata Jęczmyk, Paulina Jaruga, Martyna Żurek	

PRZEDMOWA

Szanowni Czytelnicy,

Z nieukrywaną satysfakcją oddajemy w Państwa ręce osiemnastą edycję monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Kontynuując tradycję zapoczątkowaną w poprzednich tomach, niniejsza publikacja prezentuje najnowsze osiągnięcia naukowe i innowacyjne technologie, które kształtują współczesną medycynę.

Tom ten zawiera 18 rozdziałów, które stanowią przegląd przełomowych odkryć w różnych dziedzinach medycyny. Prace te ukazują nie tylko postęp technologiczny, ale również jego praktyczne zastosowanie w leczeniu i diagnostyce. Szczególną uwagę poświęcono sztucznej inteligencji i jej roli we współczesnej medycynie, zarówno w kontekście diagnozowania schorzeń, jak i wsparcia terapeutycznego. Ponadto, czytelnicy znajdą tu aktualne informacje na temat nowych technologii w otolaryngologii, innowacji w leczeniu chorób zakaźnych, a także najnowszych metod terapii w neurologii i psychiatrii.

Kolejne rozdziały omawiają nowoczesne podejścia do leczenia chorób kardiologicznych i metabolicznych, w tym rosnącą rolę aktywności fizycznej i terapii hormonalnych. Nie zabrakło także miejsca na omówienie etycznych i prawnych wyzwań, jakie niesie ze sobą rosnąca rola robotyki i sztucznej inteligencji w medycynie.

Ta monografia jest przeznaczona dla szerokiego kręgu odbiorców – zarówno naukowców, jak i praktyków medycznych oraz wszystkich zainteresowanych przyszłością medycyny. Każdy rozdział jest efektem wytężonej pracy autorów, którzy wnoszą istotny wkład w rozwój medycyny. Serdecznie dziękujemy wszystkim autorom za ich wkład i zaangażowanie.

Mamy nadzieję, że niniejszy tom będzie dla Państwa inspirującym źródłem wiedzy, motywującym do dalszych badań i odkryć.

Jakub Kufel
Piotr Lewandowski
Redaktorzy naukowci

SZTUCZNA INTELIGENCJA JAKO SOJUSZNIK W WALCE Z CUKRZYCĄ: NOWOCZESNE STRATEGIE LECZENIA

Agnieszka Sawina^{1,2}, Sara Rakotoarison¹, Martyna Nowak¹,
Michał Tutaj¹, Konrad Gigoń¹, Joanna Jureczko¹

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

Abstrakt: Rozdział monografii skupia się na omówieniu roli sztucznej inteligencji (ang. Artificial Intelligence - AI) jako innowacyjnego sojusznika w dziedzinie medycyny, szczególnie w kontekście walki z cukrzycą (ang. Diabetes Mellitus - DM). Nowoczesne strategie leczenia, które wykorzystują zaawansowane technologie oparte na AI do doskonalenia diagnostyki, personalizacji terapii oraz monitorowania pacjentów z cukrzycą są coraz bardziej cenione. Rozdział ten przedstawia różnorodne aspekty zastosowania AI oraz podaje przykłady systemów i algorytmów, które mogą zostać wykorzystane do samodzielnego leczenia i kontroli cukrzycy. Systemy monitorowania zdrowia oparte na technologii noszonych urządzeń integrujących dane z czujników AI w celu ścisłego monitorowania poziomu glukozy, aktywności fizycznej i innych parametrów również wiele wnoszą do nowego, rozwijającego się podejścia do leczenia cukrzycy. Te zaawansowane strategie w praktyce klinicznej podkreślają ogromny potencjał AI do poprawy skuteczności leczenia DM, minimalizacji ryzyka powikłań oraz zwiększenia jakości życia pacjentów. Konieczność etycznego i bezpiecznego wykorzystania tych technologii, a także dalszy rozwój badań w celu doskonalenia narzędzi opartych na AI w obszarze medycyny pozostaje ważną kwestią, o której stale należy pamiętać.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, cukrzyca, leczenie, technologia

Abstract: The monograph chapter focuses on discussing the role of Artificial Intelligence (AI) as an innovative ally in the medical field, particularly in the context of Diabetes Mellitus (DM) management. Modern treatment strategies that use advanced AI-based technologies to improve diagnosis, personalize therapy and monitor diabetic patients are increasingly valued. This chapter introduces various aspects of AI applications and provides examples of systems and algorithms that can be used for diabetes self-management and control. Health monitoring systems based on wearable device technology that integrate AI sensor data to closely monitor glucose levels, physical activity and other parameters also contribute a great deal to new and evolving approaches to diabetes management. These advanced strategies in clinical practice underscore the enormous potential of AI to improve the effectiveness of DM treatment, minimize the risk of complications, and increase patients' quality of life. The need for the ethical and safe use of these technologies, as well as the further development of research to improve AI-based tools in the medical field, remains an important issue that must be constantly kept in mind.

Keywords: artificial intelligence, diabetes, treatment, technology

Wstęp

W ciągu ostatnich dwustu lat średnia długość życia człowieka wzrosła ponad dwukrotnie, co jest w wielkiej mierze związane z nowoczesnymi inicjatywami w zakresie medycyny i zdrowia publicznego. Wydłużona długość życia wiąże się jednak ze wzrostem zachorowalności na różne rodzaje chorób, w tym m.in. cukrzycę [1,2]. Według Narodowego Instytutu Cukrzycy oraz Chorób Trawiennych i Nerek w USA obecnie na DM choruje blisko 24 miliony osób, a co za tym idzie, ponad 245 miliardów dolarów co roku, zostaje przeznaczonych na tę chorobę [3]. DM to problem globalny zdrowia publicznego w XXI wieku, jest ona chorobą przewlekłą, wszechobecną i istnieje związane z nią wysokie ryzyko wielu potencjalnych powikłań [4]. Cukrzyca jest stale ogromnym wyzwaniem dla ochrony zdrowia na całym świecie. Z powodu samej cukrzycy typu 2 (ang. type 2 diabetes mellitus - T2DM) ryzyko przedwczesnej śmierci wynosi około 15%, a średnia długość życia chorych jest krótsza o około 20 lat. Najnowsze szacunki sugerują, że do 2050 r. liczba osób cierpiących na cukrzycę na całym świecie może osiągnąć 1,31 miliarda [5,6].

Przyszła opieka zdrowotna obejmuje głównie postępy w: świadczeniu i technologii opieki zdrowotnej oraz informatyce i technologii informacyjnej [7]. Opieka nad osobami chorymi na cukrzycę wiąże się z dużą ilością danych z wielu urzędzeń, aplikacji mobilnych, wizyt lekarskich oraz badań diagnostycznych. Coraz większa liczba pacjentów powoduje wzrost zainteresowania wykorzystaniem zaawansowanych metod analizy danych oraz metod analitycznych do ich

generowania [3,8]. W związku z tym lekarze często zadają sobie pytania: Kto może odnieść korzyści z profilaktyki przeciwcukrzycowej? Kto z milionów osób z rozwiniętym stanem przedcukrzycowym jest najbardziej narażony na wystąpienie cukrzycy? W jaki sposób wygenerować spersonalizowany algorytm, który może kontrolować glikemię? Jak dana osoba zareaguje na dany lek? U kogo i w jakim czasie rozwiną się powikłania cukrzycy? [4].

Najnowsze osiągnięcia w zakresie technologii zdrowotnych, a szczególnie sztucznej inteligencji, są ogromną szansą na osiągnięcie nie tylko większej efektywności opieki diabetologicznej, lecz również zmniejszenie wzrostu wydatków na opiekę zdrowotną związaną z cukrzycą. Łączenie i rozszerzanie cyfrowych technologii zdrowotnych służy do tworzenia wspomaganego AI cyfrowego ekosystemu opieki zdrowotnej, który pomaga zapobiegać i zarządzać cukrzycą [9,10]. Ciągłe postępy w uczeniu maszynowym (ang. Machine Learning - ML) oraz głębokim uczeniu się (ang. Deep Learning - DL), a także ulepszone przetwarzanie języka naturalnego umożliwiają AI bardziej aktualne i potwierdzone porady [4]. Sztuczna inteligencja jest w stanie wyciągać zaawansowane wnioski na podstawie bardzo dużej ilości danych. ML i DL stale poczynają znaczne postępy, co jest związane ze wzrostem zasobów obliczeniowych związanych z radykalną poprawą wydajności komputerów [11].

Cyfrowe technologie zdrowotne (ang. Digital Health Technologies - DHT) mogą istotnie pomagać w pokonywaniu przeszkód, z którymi pacjenci borykają się codziennie oraz zmniejszyć obciążenia związane z cukrzycą w przyszłości [9]. Dzięki DHT opartym na AI wdrażanie lepszych strategii profilaktyki cukrzycy w grupach ryzyka oraz pomoc w zarządzaniu pacjentami niebędącymi w stanie stawić się osobiście na wizyty lekarskie są nieocenione. DHT mogą również w czasie rzeczywistym dostarczać informacji zdrowotnych i metabolicznych, promować samodzielne leczenie pacjentów, a w wyniku tego oszczędzać zarówno czas, jak i pieniądze [9,12]. Medycynę precyzyjną można natomiast wykorzystywać w celu dostosowania strategii zapobiegania i leczenia danej osoby, tym samym identyfikując czynniki predysponujące konkretną osobę do określonej choroby i definiując podstawowe mechanizmy molekularne ją wywołujące [13,14].

AI można użyć do wykonania badań przesiewowych, przewidywania i diagnozowania oraz leczenia i zarządzania chorobami współistniejącymi u pacjentów diabetologicznych. Wykorzystanie AI jest w stanie ulepszyć badania przesiewowe i diagnostykę, umożliwić wcześniejsze, bardziej ukierunkowane terapie, przewidywać powikłania, zmniejszać zachorowalność oraz śmiertelność, poprawić jakość życia, obniżyć koszty opieki zdrowotnej [3,15]. AI może być stosowana

do przewidywania powikłań cukrzycowych przed ich wystąpieniem, czy też ostatecznym postawieniem diagnozy poprzez wykorzystanie złożonych zestawów danych. Gromadząc, składając i analizując wiele rodzajów danych genetycznych, genomicznych, fizjologicznych, biomarkerowych, środowiskowych i behawioralnych można zapewnić pacjentowi bardziej profesjonalną opiekę diabetologiczną [3,16,17].

Nową koncepcję stanowi zastosowanie całkowicie nieinwazyjnej technologii w postaci urządzeń do noszenia (ang. wearable devices - WD) do regulacji i monitorowania poziomu glukozy u osób chorych na cukrzycę [18,19]. Takie technologie mogą być niedrogie, łatwo dostępne i w nieinwazyjny sposób znacząco poprawić jakość życia pacjentów. Gromadzenie, przechowywanie, przesyłanie i przetwarzanie danych wykorzystuje się do zarządzania, leczenia, oceny i przewidywania choroby. Przechowywanie danych w chmurze może zatem ułatwić lekarzom monitorowanie swoich pacjentów bez konieczności ich hospitalizacji [18]. Techniki te stają się interesujące w kontekście monitorowania wskaźników związanych z cukrzycą.

Odpowiednio wczesne przewidywanie cukrzycy i jej rozpoznanie w początkowym stadium jest w stanie znacznie ułatwić zapobieganie DM, zapewniając tym samym wystarczająco dużo czasu na wdrożenie odpowiednich i spersonalizowanych terapii [20]. W niniejszym rozdziale autorzy skupiają się na ukazaniu, jak bardzo istotna staje się sztuczna inteligencja w odniesieniu do cukrzycy, jej profilaktyki, procesu diagnozy i całego procesu leczenia.

Sztuczna inteligencja a uczenie maszynowe, sieci neuronowe oraz głębokie uczenie

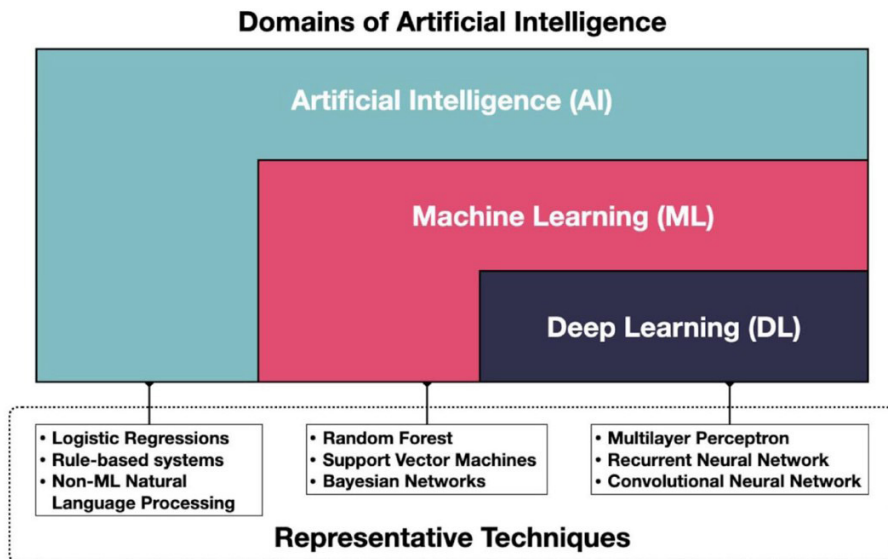
Sztuczna inteligencja obejmuje wszystko, co czyni maszyny inteligentniejszymi (np. algorytmy wyszukiwania obliczeniowego) [18,21]. ML składa się z trzech elementów: dane, funkcje, algorytmy [22, 24]. ML można porównać do etykietowania, gdyż dokonuje oceny według określonego algorytmu na podstawie sporej ilości danych wejściowych i optymalizuje model, by uzyskać lepsze wyniki [11]. Uczenie maszynowe jest to podzbiór AI obejmujący budowanie modeli komputerowych zdolnych do uczenia się, a także dokonywania niezależnych przewidywań, czy też decyzji, w oparciu o dostarczone dane [22,23]. Modele te stale udoskonalają dokładność za sprawą nauczonych wcześniej danych. Dostępne zestawy danych, algorytmy ML wspierane modelem matematycznym generują różne przewidywania oraz określone decyzje [22]. Głównymi typami uczenia

maszynowego są: uczenie nadzorowane i nienadzorowane. Maszynowe uczenie nadzorowane zakłada, iż model wytrenowany jest na podobnym zestawie danych do rozpatrywanego problemu składającego się z danych wejściowych i wyjściowych [22,25]. Model dokładnie uczy się relacji między tymi danymi, klasyfikuje nowe nieznane zestawy danych i dokonuje przewidywania oraz decyzje na ich podstawie. Nienadzorowane ML wykorzystuje nieopisane dane, które nigdy wcześniej nie zostały oznaczone przez ludzi ani żadne inne algorytmy. Zamiast etykietować lub przewidywać wyniki algorytm dokładnie skupia się na grupowaniu danych na podstawie ich cech [22,23].

Sieć neuronowa (ang. neural network - NN) określa silnie połączoną sieć wielu prostych procesorów bądź neuronów i ma za zadanie imitować połączenia neuronowe w mózgu [4,7,22]. Sieci neuronowe są coraz częściej stosowane w rozpoznawaniu obrazów, przetwarzaniu języka naturalnego, bądź rozpoznawaniu mowy [22]. NN występują w różnych typach, do których należą: sieci perceptronowe, sieci warstwowe, sieci rekurencyjne, sieci splotowe. Każdy neuron w sieci jest w stanie przechować tylko jedną dynamiczną informację i wykonać tylko kilka prostych obliczeń. Liczba neuronów w warstwie wejściowej oraz wyjściowej modelu jest zawsze stała i zależy od zadanego rozmiaru wejściowego i oczekiwanego rozmiaru wyjściowego [4,24,25].

Głębokie uczenie się przez wzmacnianie (ang. deep reinforcement learning - DRL) to rodzaj ML umożliwiający maszynom uczenie się i podejmowanie decyzji w złożonych środowiskach [22]. DRL uczy się i przetwarza otrzymane obserwacje, następnie wybiera działania na podstawie wyuczonej polityki. DRL jest bardzo obiecujące w obszarach, takich jak diagnostyka medyczna, podejmowanie decyzji, projektowanie badań klinicznych, czy też chirurgia robotyczna [22-26].

AI można zastosować w przypadku problemów pojawiających się w opiece diabetologicznej obejmujących diagnostykę kliniczną, interpretację, monitorowanie, opracowywanie planów leczenia, czy też projektowanie leków [4,26]. W warunkach klinicznych ML, NN, DRL wykorzystywane są do tworzenia algorytmów mogących wspierać modele predykcyjne ryzyka rozwoju cukrzycy. Prowadzą do lepszego rozumienia oraz wyciągania pożytecznych informacji z zebranych danych i zapewniają zaawansowane, klinicznie cenne analizy mogące pomóc w walce z cukrzycą [23].



Rycina 1. Mapa koncepcyjna sztucznej inteligencji i reprezentatywnych metod [3]

Medycyna precyzyjna

Rozwój medycyny precyzyjnej w ostatniej dekadzie przyciąga inwestycje w celu opracowywania coraz to nowszych metod leczenia, a tym samym lepsze zrozumienie mechanizmów chorób oraz zapobieganie im [13]. Spersonalizowana opieka nad pacjentem może być pomocna w rozwiązaniu kluczowych przyczyn stale utrzymującej się zachorowalności i wysokiej śmiertelności związanej z cukrzycą, szczególnie T2DM [5]. Celem medycyny precyzyjnej jest identyfikacja skutecznych podejść, dostosowanie leczenia na podstawie czynników genetycznych, środowiskowych oraz stylu życia. Zmienność interpersonalna w zakresie stylu życia, diety, stresu, snu, statusu społeczno-ekonomicznego, położenia geograficznego, wczesnych doświadczeń życiowych, czy też mikrobiomu jelitowego, metabolizmu i stanu zapalnego są czynnikami, które określają stan zdrowia jednostki oraz ryzyko wystąpienia u niej chorób [2,27]. Nieoptymalne stosowanie terapii oraz ograniczona skuteczność obecnych metod leczenia są czynnikami stwarzającymi ogromny problem wśród pacjentów chorych na cukrzycę [5,28]. Potrzeby każdej osoby są często bardzo złożone i wymagają dokładnej analizy, a jest to możliwe właśnie dzięki wykorzystaniu medycyny precyzyjnej [13]. Obecnie indywidualne podejście do zarządzania T2DM kładzie większy

nacisk na różne czynniki zarówno osobiste, jak i medyczne. Główne kwestie medyczne obejmują biomarkery (np. autoprzeciwciała, stężenie peptydu C w moczu, badania genetyczne), fenotyp cukrzycy oraz obecność chorób współistniejących np. choroby układu krążenia i/lub nerek [29,30]. Decyzje łączące się z leczeniem powinny również uwzględniać powikłania - choroba naczyń obwodowych, retinopatia i neuropatia. Coraz większą rolę odgrywają także czynniki związane z pacjentem: wiek, preferencje dotyczące leczenia, czas trwania cukrzycy, obawa przed hipoglikemią, czy problemy psychospołeczne [30,31]. Medycyna precyzyjna może zdecydowanie poprawić wyniki profilowania takie jak zmienne kliniczne, biochemiczne i genetyczne, a tym samym ułatwiać stworzenie holistycznego planu leczenia [28,30].

Wirtualny asystent i przykłady aplikacji do samodzielnego leczenia cukrzycy

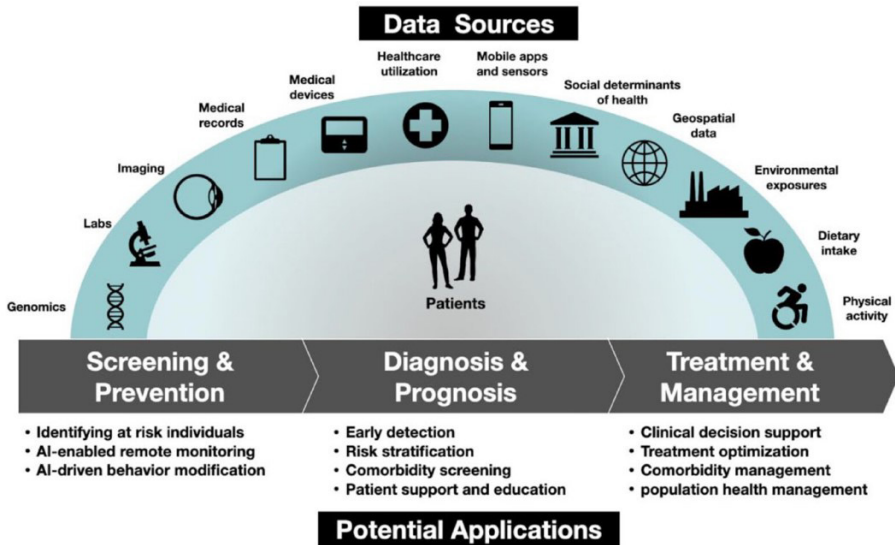
Udowodniono, że w leczeniu cukrzycy wirtualni asystenci AI są przydatni do stałego kontrolowania stanu zdrowia pacjenta [13]. System głosowego asystenta został stworzony w celu pomocy chorym na cukrzycę, ułatwia on zarządzanie przyjmowania pokarmu oraz codziennie poprawia ich wiedzę na temat zdrowia oraz odżywiania [17,32].

Onduo, Virta, Wellpepper, Accolade to przykłady firm zapewniających wirtualny coaching pacjenta dzięki wiadomościom tekstowym wysyłanym za pośrednictwem aplikacji mobilnej. Wykorzystuje ona technologię AI do rozpoznawania żywności, czujnika glukozy, aktywności fizycznej pacjenta, tak by dostarczać mu rekomendacje dopasowane pod niego. DayTwo to kolejne ciekawe rozwiązanie, które wysyła zalecenia żywieniowe na podstawie mikrobiomu jelitowego pacjenta. Proponowane posiłki wybierane są z bazy danych zawierającej ponad 100 000 produktów spożywczych w celu utrzymania pod kontrolą zakresu glikemii [13,33]. Ramus - system rekomendacji posiłków, który został stworzony przez Vaskovsky'ego i Chvanovą (2019) zapewnia odpowiednie opcje żywieniowe na podstawie preferencji smakowych pacjentów. System jest szkolony poprzez wykorzystanie danych zawierających wpływ odpowiednich pokarmów dla pacjentów z cukrzycą, co pozwala zapewnić zindywidualizowane zalecenia lekarskie [3,34].

Kolejnym przykładem jest nowatorska metoda zaproponowana przez Olatunji, Bolanle, Asegunoluwa, Tobore, Zedong i Lei, która polega na łączeniu różnych wariantów neurorozmytych systemów wnioskowania z różnymi modalnościami, by opracować system hybrydowy mogący jeszcze dokładniej doradzać pacjentom chorym na cukrzycę [34,35]. Poprzez zastosowanie modeli systemów

afektywnych MANFIS i poradnictwa dietetycznego system ten uwzględnia szczególne informacje pod kątem modelu diagnostycznego i zbioru danych używanych do szkolenia i walidacji systemu rekomendacji dietetycznych. Wirtualny asystent stale jest aktualizowany poprzez pobranie bazy danych dotyczących żywności zawierającej wytyczne dietetyczne [3,34]. Advisor Pro firmy DreaMed Diabetes, Ltd, który został zatwierdzony przez FDA w 2018 r. to system wysyłający informacje pozyskane z ciągłego monitorowania poziomu glukozy (ang. continuous glucose monitoring - CGM) i samokontroli poziomu glukozy we krwi do serwera, a następnie wykorzystuje AI, aby zdalnie określić i zaproponować dawki insuliny [11,36].

Mobilny trener diabetologiczny BlueStar jest pierwszą aplikacją T2DM dostępną na receptę, wersja bez recepty została zatwierdzona przez FDA już w 2017 roku [37,38]. Użytkownicy twierdzą, że aplikacja jest idealna do rutynowego monitorowania i uzyskiwania informacji, a konsultacje na żywo pozostawiają do podejmowania bardziej skomplikowanych decyzji. Średnia wartość HbA1c spadła z 9,93% do 8,86% [37,39]. Inne randomizowane badanie przeprowadzone w Chinach wykazuje, że wykorzystanie aplikacji wspomagającej samokontrolę w połączeniu z interaktywnym zarządzaniem może znacząco pomóc w osiągnięciu szybkiej i trwałej kontroli glikemii [37,40,41]. Wykazano, że 12-tygodniowy program użytkowania aplikacji wraz z rozpoczęciem podawania insuliny istotnie obniża HbA1c u chorych na T2DM, natomiast zaangażowanie pacjentów w edukację diabetologiczną wiąże się z poprawą kontroli glikemii [41]. Dzięki „cyfrowemu zdrowiu” samoleczenie cukrzycy staje się wszechstronne, a jednocześnie bardziej skoncentrowane na pacjencie [37,42]. Wytyczne zalecają, by wszyscy chorzy angażowali się w edukację w zakresie samodzielnego leczenia, modyfikację zachowań, terapię żywieniową, aktywność fizyczną, odpowiednie stosowanie leków i insuliny, zapobieganie oraz leczenie hipoglikemii, a także poprawę samopoczucia psychicznego [43,44]. Dlatego wirtualni asystenci szybko stają się kluczowi w rozwoju medycyny precyzyjnej/spersonalizowanej w szczególności w leczeniu DM, a tym samym ułatwiając życie pacjentom cierpiącym na cukrzycę na całym świecie [13,25].



Rycina 2. Rycina przedstawia źródła danych oraz możliwości zastosowania metod AI do ciągłości opieki nad chorymi na cukrzycę [3]

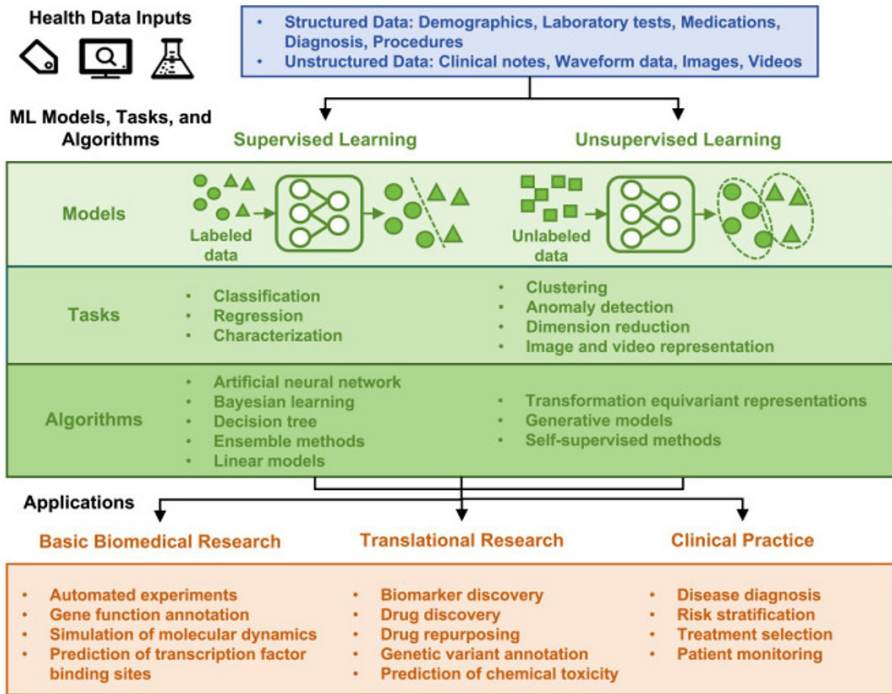
AI w diagnostyce i leczeniu cukrzycy

Zarówno w USA, jak i w Europie w wyniku rozwoju technologii DL i postępowi w zastosowaniach klinicznych na przestrzeni ostatnich kilku lat liczba zatwierdzonych wyrobów medycznych opartych na AI spektakularnie wzrasta [11]. Jednym z czołowych problemów w leczeniu cukrzycy jest wykorzystanie danych o ciągłym monitorowaniu poziomu glukozy i decyzji dotyczących leczenia insuliną. Na rynku dostępne są urządzenia CGM [4,45], mają one trzy podstawowe elementy: czujniki, które mogą być minimalnie inwazyjne lub nieinwazyjne, nadajnik przekazujący odczyty czujników, a także odbiornik odpowiedzialny za odbieranie danych z czujnika, posiadający oprogramowanie analizujące dane. W dzisiejszych czasach to smartfony pełnią funkcję odbiorników (za pośrednictwem chmury lub interfejsu Bluetooth). Dane przychodzące z czujnika są analizowane na smartfonie wraz z danymi z osobistej dokumentacji zdrowotnej pacjenta. Pozwala to na wczesne wykrywanie wzorców. Dzięki odpowiedniej technice wnioskowania monitor insuliny otrzymuje polecenia, które pozwalają dostosować odpowiednią ilość insuliny. Istnieje ogromne zapotrzebowanie na nowoczesne systemy o wysokiej czułości w celu wykrywania DM [4,45].

Takie technologie zwiększają nie tylko wydajność, lecz także zmniejszają bariery w dostępie do leczenia oraz zapewniają możliwości wczesnego wykrywania choroby [4,46].

Wysiłki zmierzające do klinicznego wdrożenia AI w diagnostyce i leczeniu cukrzycy dzielą się głównie na: wsparcie diagnozy klinicznej, automatyczne badania przesiewowe siatkówki, narzędzia do samodzielnego zarządzania pacjentem, a także stratyfikacja ryzyka [11,22]. Technologia sztucznej inteligencji oparta na analizie obrazów dna oka automatycznie interpretuje obecność lub brak retinopatii cukrzycowej będącej ważnym powikłaniem cukrzycy (przykładem tej technologii jest urządzenie IDx-DR firmy Digital Diagnostics Inc, zatwierdzone przez FDA w 2018 roku) [11,36]. Urządzenie ułatwia przesiewowe badania i diagnostykę retinopatii cukrzycowej, szczególnie w społecznościach wiejskich, gdyż pacjenci często mają utrudniony dostęp do okulisty [36].

W 2020 roku przeprowadzono badania obejmujące pacjentów chorych na cukrzycę typu 1, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy zarządzanej przez AI lub do grupy leczonej insuliną przez specjalistę diabetologicznego. Wyniki wykazują, że utrzymanie stężenia glukozy we krwi oraz częstość występowania hipoglikemii niewiele różnią się w grupie pod kontrolą AI w porównaniu z grupą leczoną przez lekarza specjalistę [11,47]. Narzędzia do samodzielnego zarządzania pacjentem pozwalają, aby technologia AI interpretowała dane biometryczne chorego i ostrzegała niczym diabetolog, kiedy należy poprawić kontrolę poziomu glukozy we krwi. Systemy te wykorzystują sztuczną inteligencję do przewidywania ataku hipoglikemii z 1-godzinnym wyprzedzeniem na podstawie danych CGM i ostrzegają pacjenta z odpowiednio wczesnym wyprzedzeniem. Według danych Guardian Connect firmy Medtronic dokładność ostrzeżenia może wynieść nawet 98,5% 30 minut przed wystąpieniem hipoglikemii [11,48].



Rycina 3. Rycina przedstawia aktualne zastosowania AI opartej na ML w opiece oraz badaniach nad cukrzycą [9]

Przewidywanie nowych przypadków cukrzycy za pomocą sztucznej inteligencji

Przewidywanie i stratyfikacja ryzyka stanowi ważną część medycyny zapobiegawczej, gdyż pozwala na identyfikację osób z dużym prawdopodobieństwem rozwinęcia się choroby z populacji ogólnej na etapie przedchorobowym [11]. Taka technologia może wyeliminować występowanie cukrzycy na przestrzeni lat poprzez jej wdrażanie i interwencję medyczną u osób z predyspozycjami do rozwinęcia cukrzycy już na bardzo wczesnym etapie. Do chwili obecnej stworzonych zostało wiele modeli przewidywania wystąpienia cukrzycy [36,47].

Aktualne wytyczne diagnostyki cukrzycy opierają się na inwazyjnych pomiarach [52]. Wczesne stadia T2DM często przebiegają bezobjawowo, osoby z predyspozycjami mogą przez lata żyć bez rozpoznania choroby [9,52]. Rozpoznanie w późnym stadium może prowadzić do wielu powikłań zdrowotnych oraz skrócenia średniej długości życia. Badacze nadali priorytet diagnostyce T2DM w celu zapobiegania tej tendencji, próbują oni opracować dokładne metody

diagnostyczne, mając do dyspozycji łatwo dostępne dane i nieinwazyjne, niedrogie testy [53]. Diagnostyka oparta na AI, która charakteryzuje się wysoką dokładnością klasyfikacji oraz wykorzystuje duże zbiory danych, może okazać się niedługo przełomem i pomóc ludziom na całym świecie. Modele oparte na AI są mniej inwazyjne oraz łatwo dostępne, co jest kluczowe w masowej diagnostyce [12]. Taki system może skutecznie zwiększyć chęć populacji ogólnej do badań przesiewowych oraz zapewnić spersonalizowane plany badań przesiewowych dla osób z grupy wysokiego ryzyka [12,53].

Sztuczna inteligencja jest szeroko wykorzystywana do celów przesiewowych, gdyż umożliwia szybką identyfikację oraz wykorzystanie czynników predykcyjnych pozornie ze sobą niezwiązanych. Rozwój technologii wykrywania i generowania nowych, powiązanych zbiorów danych pozwala na coraz większe możliwości wykonywania badań przesiewowych w kierunku cukrzycy opartych na AI [49,54].

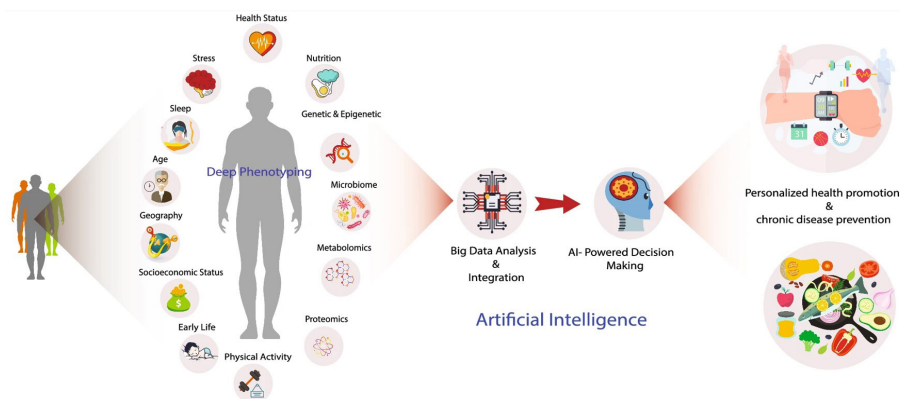
Sztuczna inteligencja może wystarczająco wcześnie przewidywać ryzyko wystąpienia cukrzycy oraz ją odpowiednio sklasyfikować. Liniowa analiza dyskryminacyjna, naiwna metoda Bayesa, kwadratowa analiza dyskryminacyjna, klasyfikacja metodą Gaussa mogą pomóc w klasyfikacji typów cukrzycy oraz w wyborze planu leczenia. Pomimo że AI może dokładnie klasyfikować poszczególne typy cukrzycy, konieczne jest ciągle udoskonalanie algorytmu, tak by sprostał on potrzebom leczenia klinicznego [41,55].

Abbasi i in. opisali przydatność regresji logistycznej, modelu proporcjonalnego hazardu Coxa i analizy rozkładu Weibulla do przewidywania wystąpienia cukrzycy u osób jeszcze bez choroby w ciągu 5–10 lat [11,56]. Dokładność przewidywania wystąpienia cukrzycy w ciągu 5–10 lat wynosiła 0,74–0,94 według wskaźnika C [56]. Uczenie maszynowe jest obiecującym narzędziem, które pozwoli zmaksymalizować wydajność predykcyjną algorytmu w porównaniu z konwencjonalnymi modelami statystycznymi. Raporty oparte na kohortach populacyjnych lub elektronicznej dokumentacji medycznej (EHR) wykazały, iż skuteczność przewidywania nowo pojawiającej się cukrzycy w zakresie AUC znajduje się w przedziale 0,84–0,87 [57-59].

Korzystając z algorytmów uczenia maszynowego – metody drzew decyzyjnych wzmacniających gradient - został opracowany model predykcyjny oparty na uczeniu maszynowym w celu identyfikacji objawów cukrzycy u osób jeszcze przed jej wystąpieniem. Model przewiduje przyszłą zapadalność na cukrzycę AUC 0,71 i ogólną dokładnością 94,9% [60]. Obecnie jednak nie można stwierdzić, czy ML przewyższa konwencjonalne analizy statystyczne w przewidywaniu wystąpienia

cukrzycy w danej populacji [58,59]. Pomimo istniejących problemów z wykorzystaniem modeli ML w praktyce klinicznej do przewidywania wystąpienia cukrzycy, algorytmy te mogą potencjalnie pomóc w rozwiązaniu problemów związanych z diagnostyką i jeszcze bardziej poprawić dokładność przewidywania DM [61].

Dotychczasowe strategie leczenia cukrzycy nie są jeszcze w stanie zatrzymać postępującego przebiegu choroby i zapobiegać jej rozwojowi, czy zatrzymać przewlekłe powikłania cukrzycy. Rozpoznanie cukrzycy opiera się na pomiarze glukozy, jednakże choroba jest często niejednorodna pod względem obrazu klinicznego [9,50]. Udoskonalony system klasyfikacji może stanowić doskonałe narzędzie do rozpoznawania i identyfikowania osób o podwyższonym ryzyku, indywidualizowania schematów leczenia w momencie rozpoznania i przewidywania powikłań związanych z chorobą [9,12].



Rycina 4. Rycina przedstawia głębokie fenotypowanie i AI wykorzystywane w promocji zdrowia i zapobieganiu chorobom przewlekłym [13]

Ochrona danych wrażliwych

Gromadzenie danych osobowych o zdrowiu oraz środowisku zostało istotnie usprawnione w wyniku zastosowania zdecentralizowanych czujników, urządzeń pomiarowych, a także telefonów komórkowych. Jeszcze kilkadziesiąt lat temu pomiarem ciśnienia krwi, poziomu glukozy i tętna zajmowali się wyłącznie eksperci medyczni [13,33]. Obecnie te informacje można gromadzić za pośrednictwem różnych aplikacji mobilnych. Wprowadzenie technologii AI do medycyny precyzyjnej jest korzystne, gdyż AI umożliwia zwiększenie efektywności świadczenia opieki zdrowotnej, czy też jakości opieki nad chorym [13]. Ograniczenie ryzyka etycznego wdrożenia AI może obejmować naruszenia nie tylko prywatności,

ale i poufność danych, świadomą zgodę oraz autonomię pacjentów. Ważne jest, aby istniały przepisy odnoszące się do ochrony danych i zapewniające prywatność poszczególnych osób, a w szczególności pacjentów [13,62]. Wzrost obaw dotyczących prywatności związanych z gromadzeniem danych o zdrowiu pacjentów przyczynia się do ogromnego postępu w zakresie prywatnych metod AI, do których należy uczenie się stowarzyszone bądź prywatność różnicowa w ML [63]. Kraje na całym świecie stale wprowadzają i udoskonalają przepisy chroniące prywatność swoich obywateli. W Europie Ogólne Rozporządzenie o Ochronie Danych (RODO) od 25 maja 2018 r. jest wprowadzone we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej (UE). Tym samym następuje nowa era rozbudowanego prawa o ochronie danych w UE [64,65]. RODO daje początek globalnej zmianie na poziomie ochrony danych, tworząc m.in. kampanie polityczne, które propagują prywatność osób ich dotyczących, czy też bardziej rygorystyczne przepisy dla prywatnych korporacji oraz rządów kontrolujących powstające i stale rozwijające się technologie będące zagrożeniem dla bezpieczeństwa danych poufnych [13,62,64]. Ważne jest, aby w przyszłości stale pamiętać o ochronie tych wyjątkowo ważnych danych i z wszystkich sił unikać ich niechcianego udostępniania.

Dyskusja

Od 2021 roku sztuczna inteligencja najczęściej odnosi się do ML i DL, które poczyniły ogromny postęp ze względu na poprawę wydajności komputerów. Urządzenia medyczne oparte na AI zostały zatwierdzone przez FDA i są dostępne w wielu krajach, pomagają zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu cukrzycy [11,48]. Wiele badań dowodzi, że systemy AI poprzez uczenie maszynowe przewidują wystąpienie cukrzycy. Ciągłe badania nad ML i ogromne wysiłki naukowców zmierzające do praktycznego zastosowania i wykorzystania AI maksymalizują jej skuteczność predykcyjną i poprawiają dokładność diagnozowania cukrzycy, zapobiegania jej i leczeniu [56-59]. Połączenie wykwalifikowanych informatyków i lekarzy prowadzących badania naukowe umożliwia dokładne zbadanie obecnych technologii oraz ukazanie luk w społeczności badawczej [18]. Leki WD niosą ogromny potencjał indywidualnego monitorowania parametrów wiążących się z cukrzycą, możliwość ich połączenia z inteligentnymi urządzeniami - smartfonami, czy też łączność z chmurami, pozwala na gromadzenie danych z dużej ilości biocujników odpowiedzialnych za mierzenie parametrów życiowych [19,23]. Eksperci zajmujący się inżynierią oraz badaniami i analizą baz danych powinni

połączyć siły, by jeszcze precyzyjniej zidentyfikować czujniki oraz narzędzia technologiczne i następnie badać ich skuteczność w odniesieniu do ML.

Pomimo ogromnej potrzeby związanej z urządzeniami komercyjnymi przeznaczonymi dla chorych na cukrzycę, liczba objętych badaniami jest nadal niska. Wiele urządzeń tylko w nazwie jest związanych z cukrzycą, gdyż ich skuteczność nie została jeszcze ani potwierdzona w odpowiednich badaniach, ani zatwierdzona przez badaczy. Zdecydowanie jest to obszar, gdzie naukowcy mogą się jeszcze bardziej zaangażować i odpowiednio udoskonalić systemy AI [19,21-23]. Możliwości są ogromne, gdyż połączenie danych różnych pacjentów i danych osobowych w czasie rzeczywistym z danymi zebranymi z wielu czujników na oddziałach ratunkowych niesie wielki potencjał. Konieczne jest również podkreślenie kwestii prywatności oraz suwerenności danych z masowego ich przechowywania w systemach bazujących na chmurze, czy tych znajdujących się w szpitalnych centrach danych. Występują też problemy związane ze zgodą danej osoby na wykorzystanie jej danych oraz odpowiedzialność, jeśli dane te zostaną niewłaściwie wykorzystane [20-22].

Badania oraz stała współpraca między pracownikami służby zdrowia, naukowcami, a także ekspertami w dziedzinie AI mają ogromne znaczenie dla wykorzystania całego potencjału, jaki niesie ze sobą sztuczna inteligencja zarówno w procesie decyzyjnym odnoszącym się do leczenia cukrzycy, jak i poprawie jakości życia osób chorych na DM [5,29,31]. Wyzwania w zastosowaniu zdrowia cyfrowego i AI w leczeniu cukrzycy pojawiają się ciągle i zapewne będą się pojawiać. Wysokiej jakości urządzenia medyczne oparte na AI wymagają standaryzacji i integracji danych. Wysoka wydajność jest niezbędna do promowania różnych wyrobów medycznych opartych na AI w wielu placówkach opieki zdrowotnej [13,20]. Potencjalną barierą w wykorzystaniu systemów AI w promowaniu ich powszechnego stosowania jest przede wszystkim wrażliwość na prywatność pacjentów [20,63].

Podsumowanie

Choroby przewlekłe są ogromnym obciążeniem zdrowotnym i ekonomicznym na całym świecie, prawie co czwarta osoba dorosła cierpi na jedną bądź więcej tych chorób [13]. Stale rosnąca ilość osób chorych na cukrzycę staje się ogromnym globalnym problemem zdrowia publicznego w XXI wieku [9]. Nowe rozwiązania, szczególnie te związane ze sztuczną inteligencją mogą pomóc w pokonaniu przeszkód związanych z wystarczająco wczesną diagnostyką i tym samym

zmniejszać obciążenia DM w przyszłości. Badania wykazują, że zastosowanie AI w leczeniu cukrzycy obejmuje wszystkie etapy kontroli choroby - przewidywanie, zapobieganie, badania przesiewowe, diagnostykę i leczenie [10,54]. Włączenie AI do codziennej praktyki klinicznej może przekierować opiekę diabetologiczną w kierunku precyzji, penetracji, przewidywania i jeszcze większej personalizacji. W badaniach dotyczących zastosowania sztucznej inteligencji w leczeniu cukrzycy istnieją przeszkody, takie jak zły projekt technologii, brak integracji klinicznej, kontrola jakości danych, obawy dotyczące prywatności, nieprzestrzeganie zaleceń, czy ustanowienie przepisów ustawowych i wykonawczych [49,50].

Podsumowując, AI ciągle oferuje coraz to nowsze i niezmiernie ważne perspektywy w leczeniu cukrzycy. Szerokie wykorzystanie technik AI nie tylko w warunkach klinicznych, lecz również w społecznościach ma na celu usprawnienie zapobiegania cukrzycy i zarządzanie nią. Pomimo ogromnego potencjału, kliniczne zastosowanie sztucznej inteligencji jest wciąż na początkowym etapie. Wraz z pojawiającym się innowacyjnym wykorzystaniem AI, podejście do cukrzycy zmierza w kierunku zupełnie nowego paradygmatu opieki nad pacjentami z DM. Sztuczna inteligencja w połączeniu z przewidywaniem, badaniami przesiewowymi, monitorowaniem i wczesną interwencją niedługo będzie mogła zostać głównym czynnikiem zmniejszającym obciążenia chorobami przewlekłymi, w tym cukrzycą.

Referencje

- [1] James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. doi:10.1016/s0140-6736(18)32279-7
- [2] Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW. The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*. 2020;367(6476):392-396. doi:10.1126/science.aay3164
- [3] Huang J, Yeung AM, Armstrong DG, et al. Artificial Intelligence for Predicting and Diagnosing Complications of Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2022;17(1):224-238. doi:10.1177/19322968221124583

- [4] Sriram RD, Reddy SSK. Artificial Intelligence and Digital Tools. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2020;36(3):513-525. doi:10.1016/j.cger.2020.04.009
- [5] Tahir F, Farhan M. Exploring the progress of artificial intelligence in managing type 2 diabetes mellitus: a comprehensive review of present innovations and anticipated challenges ahead. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2023;4. doi:10.3389/fcdhc.2023.1316111
- [6] The Lancet. Diabetes: a defining disease of the 21st century. *The Lancet*. 2023;401(10394):2087. doi:10.1016/s0140-6736(23)01296-5
- [7] Hollis KF, Soualmia LF, Séroussi B. Artificial Intelligence in Health Informatics: Hype or Reality? *Yearb Med Inform*. 2019;28(01):003-004. doi:10.1055/s-0039-1677951
- [8] Contreras I, Vehi J. Artificial Intelligence for Diabetes Management and Decision Support: Literature Review. *J Med Internet Res*. 2018;20(5):e10775. doi:10.2196/10775
- [9] Guan Z, Li H, Liu R, et al. Artificial intelligence in diabetes management: Advancements, opportunities, and challenges. *Cell Reports Medicine*. 2023;4(10):101213. doi:10.1016/j.xcrm.2023.101213
- [10] Cai C, Liu Y, Li Y, et al. Effectiveness of quality of care for patients with type 2 diabetes in China: findings from the Shanghai Integration Model (SIM). *Front Med*. 2021;16(1):126-138. doi:10.1007/s11684-021-0897-7
- [11] Nomura A, Noguchi M, Kometani M, Furukawa K, Yoneda T. Artificial Intelligence in Current Diabetes Management and Prediction. *Curr Diab Rep*. 2021;21(12). doi:10.1007/s11892-021-01423-2
- [12] Ashrafzadeh S, Hamdy O. Patient-Driven Diabetes Care of the Future in the Technology Era. *Cell Metabolism*. 2019;29(3):564-575. doi:10.1016/j.cmet.2018.09.005
- [13] Subramanian M, Wojtuszczyz A, Favre L, et al. Precision medicine in the era of artificial intelligence: implications in chronic disease management. *J Transl Med*. 2020;18(1). doi:10.1186/s12967-020-02658-5

- [14] Vineis P, Chadeau-Hyam M, Gmuender H, et al. The exposome in practice: Design of the EXPOsOMICS project. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2017;220(2):142-151. doi:10.1016/j.ijheh.2016.08.001
- [15] Tran KA, Kondrashova O, Bradley A, Williams ED, Pearson JV, Waddell N. Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection. *Genome Med*. 2021;13(1). doi:10.1186/s13073-021-00968-x
- [16] Reyna MA, Nsoesie EO, Clifford GD. Rethinking Algorithm Performance Metrics for Artificial Intelligence in Diagnostic Medicine. *JAMA*. 2022;328(4):329. doi:10.1001/jama.2022.10561
- [17] Zhang Z, Yang L, Han W, et al. Machine Learning Prediction Models for Gestational Diabetes Mellitus: Meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2022;24(3):e26634. doi:10.2196/26634
- [18] Ahmed A, Aziz S, Abd-alrazaq A, Farooq F, Sheikh J. Overview of Artificial Intelligence–Driven Wearable Devices for Diabetes: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2022;24(8):e36010. doi:10.2196/36010
- [19] Prabha A, Yadav J, Rani A, Singh V. Non-invasive Diabetes Mellitus Detection System using Machine Learning Techniques. 2021 11th International Conference on Cloud Computing, Data Science & Engineering (Confluence). Published online January 28, 2021. doi:10.1109/confluence51648.2021.9377138
- [20] Naveed I, Kaleem MF, Keshavjee K, Guergachi A. Artificial intelligence with temporal features outperforms machine learning in predicting diabetes. Pani D, ed. *PLOS Digit Health*. 2023;2(10):e0000354. doi:10.1371/journal.pdig.0000354
- [21] Calderaro J, Seraphin TP, Luedde T, Simon TG. Artificial intelligence for the prevention and clinical management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2022;76(6):1348-1361. doi:10.1016/j.jhep.2022.01.014
- [22] Kufel J, Bargieł-Łączek K, Kocot S, et al. What Is Machine Learning, Artificial Neural Networks and Deep Learning?—Examples of Practical Applications in Medicine. *Diagnostics*. 2023;13(15):2582. doi:10.3390/diagnostics13152582

- [23] Xie P, Li Y, Deng B, et al. An explainable machine learning model for predicting in-hospital amputation rate of patients with diabetic foot ulcer. *International Wound Journal*. 2021;19(4):910-918. doi:10.1111/iwj.13691
- [24] Zubarev V. Machine learning for everyone. <https://vas3k.com/blog/machine-learning/?fbclid=IwAR0f5ceCQC6v6TXg21rNdU9cvAKxNXmRtuGIqtBpIAHwsSUrFtnJpJD9nW8>
- [25] Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25(1):44-56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7
- [26] Rigla M, García-Sáez G, Pons B, Hernando ME. Artificial Intelligence Methodologies and Their Application to Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;12(2):303-310. doi:10.1177/1932296817710475
- [27] van Assen M, Lee SJ, De Cecco CN. Artificial intelligence from A to Z: From neural network to legal framework. *European Journal of Radiology*. 2020;129:109083. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109083
- [28] Williams DM, Jones H, Stephens JW. Personalized Type 2 Diabetes Management: An Update on Recent Advances and Recommendations. *DMSO*. 2022;Volume 15:281-295. doi:10.2147/dms0.s331654
- [29] Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2019;43(Supplement_1):S48-S65. doi:10.2337/dc20-s005
- [30] Lee EY, Yun JS, Cha SA, et al. Personalized Type 2 Diabetes Management Using a Mobile Application Integrated with Electronic Medical Records: An Ongoing Randomized Controlled Trial. *IJERPH*. 2021;18(10):5300. doi:10.3390/ijerph18105300
- [31] Ahmed M, Zaghoul I, Abd El Fattah M. A Survey on Personalization of Diabetes Treatment using Artificial Intelligence Techniques. *Benha Journal of Applied Sciences*. 2023;8(5):229-236. doi:10.21608/bjas.2023.202990.1140

- [32] Ye Y, Xiong Y, Zhou Q, Wu J, Li X, Xiao X. Comparison of Machine Learning Methods and Conventional Logistic Regressions for Predicting Gestational Diabetes Using Routine Clinical Data: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Diabetes Research*. 2020;2020:1-10. doi:10.1155/2020/4168340
- [33] Mendes-Soares H, Raveh-Sadka T, Azulay S, et al. Assessment of a Personalized Approach to Predicting Postprandial Glycemic Responses to Food Among Individuals Without Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2019;2(2):e188102. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.8102
- [34] Wu YT, Zhang CJ, Mol BW, et al. Early Prediction of Gestational Diabetes Mellitus in the Chinese Population via Advanced Machine Learning. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;106(3):e1191-e1205. doi:10.1210/clinem/dgaa899
- [35] 1. Wu Y, Ma S, Wang Y, et al. A risk prediction model of gestational diabetes mellitus before 16 gestational weeks in Chinese pregnant women. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021;179:109001. doi:10.1016/j.diabres.2021.109001
- [36] Abramoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *npj Digital Med*. 2018;1(1). doi:10.1038/s41746-018-0040-6
- [37] Jia W, Fisher EB. Application and prospect of artificial intelligence in diabetes care. *Medical Review*. 2023;3(1):102-104. doi:10.1515/mr-2022-0039
- [38] Shan R, Sarkar S, Martin SS. Digital health technology and mobile devices for the management of diabetes mellitus: state of the art. *Diabetologia*. 2019;62(6):877-887. doi:10.1007/s00125-019-4864-7
- [39] Tang PY, Duni J, Peeples MM, et al. Complementarity of Digital Health and Peer Support: “This Is What’s Coming.” *Front Clin Diabetes Healthc*. 2021;2. doi:10.3389/fcdhc.2021.646963
- [40] Zhang L, He X, Shen Y, et al. Effectiveness of Smartphone App–Based Interactive Management on Glycemic Control in Chinese Patients With Poorly Controlled Diabetes: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2019;21(12):e15401. doi:10.2196/15401

- [41] Chen S, Lu J, Peng D, et al. Effect of a Mobile Health Technology-Based Diabetes Education Program on Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes Initiating Premixed Insulin: A Prospective, Multicenter, Observational Study. *Diabetes Care*. 2022;46(1):e6-e7. doi:10.2337/dc22-0510
- [42] Andrès E et al. Telemonitoring in diabetes: evolution of concepts and technologies, with a focus on results of the more recent studies. *JMedLife*. 2019;12(3):203-214. doi:10.25122/jml-2019-0006
- [43] Ye J, Wu Y, Yang S, et al. The global, regional and national burden of type 2 diabetes mellitus in the past, present and future: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Endocrinol*. 2023;14. doi:10.3389/fendo.2023.1192629 36
- [44] Oh SH, Park J, Lee SJ, Kang S, Mo J. Reinforcement learning-based expanded personalized diabetes treatment recommendation using South Korean electronic health records. *Expert Systems with Applications*. 2022;206:117932. doi:10.1016/j.eswa.2022.117932
- [45] Villena Gonzales W, Mobashsher A, Abbosh A. The Progress of Glucose Monitoring—A Review of Invasive to Minimally and Non-Invasive Techniques, Devices and Sensors. *Sensors*. 2019;19(4):800. doi:10.3390/s19040800
- [46] Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*. 2016;316(22):2402. doi:10.1001/jama.2016.17216
- [47] Nimri R, Battelino T, Laffel LM, et al. Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes. *Nat Med*. 2020;26(9):1380-1384. doi:10.1038/s41591-020-1045-7
- [48] Ravaut M, Harish V, Sadeghi H, et al. Development and Validation of a Machine Learning Model Using Administrative Health Data to Predict Onset of Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e2111315. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11315

- [49] Coronato A, Naeem M, De Pietro G, Paragliola G. Reinforcement learning for intelligent healthcare applications: A survey. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2020;109:101964. doi:10.1016/j.artmed.2020.101964
- [50] Gianfrancesco MA, Tamang S, Yazdany J, Schmajuk G. Potential Biases in Machine Learning Algorithms Using Electronic Health Record Data. *JAMA Intern Med*. 2018;178(11):1544. doi:10.1001/jamainternmed.2018.3763
- [51] Gomez-Carmona O, Casado-Mansilla D, Lopez-de-Ipina D, Garcia-Zubia J. Optimizing Computational Resources for Edge Intelligence Through Model Cascade Strategies. *IEEE Internet Things J*. 2022;9(10):7404-7417. doi:10.1109/jiot.2021.3118845
- [52] Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2020;44(Supplement_1):S15-S33. doi:10.2337/dc21-s002
- [53] Abhari S, Niakan Kalhori SR, Ebrahimi M, Hasannejadasl H, Garavand A. Artificial Intelligence Applications in Type 2 Diabetes Mellitus Care: Focus on Machine Learning Methods. *Healthc Inform Res*. 2019;25(4):248. doi:10.4258/hir.2019.25.4.248
- [54] Li J, Yuan P, Hu X, et al. A tongue features fusion approach to predicting prediabetes and diabetes with machine learning. *Journal of Biomedical Informatics*. 2021;115:103693. doi:10.1016/j.jbi.2021.103693
- [55] Maniruzzaman Md, Kumar N, Menhazul Abedin Md, et al. Comparative approaches for classification of diabetes mellitus data: Machine learning paradigm. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2017;152:23-34. doi:10.1016/j.cmpb.2017.09.004
- [56] Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, et al. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ*. 2012;345(sep18 2):e5900-e5900. doi:10.1136/bmj.e5900
- [57] Lai H, Huang H, Keshavjee K, Guergachi A, Gao X. Predictive models for diabetes mellitus using machine learning techniques. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1). doi:10.1186/s12902-019-0436-6

- [58] Kopitar L, Kocbek P, Cilar L, Sheikh A, Stiglic G. Early detection of type 2 diabetes mellitus using machine learning-based prediction models. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-68771-z
- [59] Zhang L, Wang Y, Niu M, Wang C, Wang Z. Machine learning for characterizing risk of type 2 diabetes mellitus in a rural Chinese population: the Henan Rural Cohort Study. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-61123-x
- [60] Nomura A, Yamamoto S, Hayakawa Y, et al. SAT-LB121 Development of a Machine-Learning Method for Predicting New Onset of Diabetes Mellitus: A Retrospective Analysis of 509,153 Annual Specific Health Checkup Records. *Journal of the Endocrine Society.* 2020;4(Supplement_1). doi:10.1210/jendso/bvaa046.2194
- [61] Zhou W, Sailani MR, Contrepois K, et al. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes. *Nature.* 2019;569(7758):663-671. doi:10.1038/s41586-019-1236-x
- [62] Ho D, Quake SR, McCabe ERB, et al. Enabling Technologies for Personalized and Precision Medicine. *Trends in Biotechnology.* 2020;38(5):497-518. doi:10.1016/j.tibtech.2019.12.021
- [63] Sattler F, Muller KR, Samek W. Clustered Federated Learning: Model-Agnostic Distributed Multitask Optimization Under Privacy Constraints. *IEEE Trans Neural Netw Learning Syst.* 2021;32(8):3710-3722. doi:10.1109/tnnls.2020.3015958
- [64] Yuan B, Li J. The Policy Effect of the General Data Protection Regulation (GDPR) on the Digital Public Health Sector in the European Union: An Empirical Investigation. *IJERPH.* 2019;16(6):1070. doi:10.3390/ijerph16061070
- [65] Gerke S, Minssen T, Cohen G. Ethical and legal challenges of artificial intelligence-driven healthcare. *Artificial Intelligence in Healthcare.* Published online 2020:295-336. doi:10.1016/b978-0-12-818438-7.00012-5

SPEKTRUM AUTYZMU. WYKORZYSTANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI

Sara Rakotoarison, Agnieszka Sawina, Martyna Nowak,
Joanna Jureczko, Michał Tutaj, Konrad Gigoń

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

Abstrakt: Artykuł ma na celu omówienie możliwości wykorzystania sztucznej inteligencji w postępowaniu z pacjentami w spektrum autyzmu (ang. Autism Spectrum Disorder ASD). Cierpią oni na genetyczne zaburzenia neurobehawioralne. Wiąże się to z nieprawidłowym rozwojem w zakresie umiejętności komunikacji społecznej, opóźnieniem zdolności poznawczych, a także zaburzeniami związanymi z powtarzalnymi, stereotypowymi zachowaniami. Autyzm występuje, aż u 2% dzieci, przy czym ok. 80% z nich stanowią chłopcy [1]. Złotym standardem w diagnostyce ASD jest obserwacja behawioralna. Niestety jest ona subiektywna i umożliwia jedynie późne rozpoznanie. Natomiast rezonans magnetyczny (ang. Magnetic Resonance Imaging MRI), a szczególnie obrazowanie tensora dyfuzji (ang. Diffusion Tensor Imaging DTI) i funkcjonalny MRI (ang. functional MRI fMRI) może być alternatywą. Dzięki zastosowaniu sztucznej inteligencji (ang. Artificial Intelligence AI) oraz uczenia maszynowego (ang. Machine Learning ML) opracowano narzędzia umożliwiające obiektywną diagnostykę ASD [2]. Innymi narzędziami diagnostycznymi są oprogramowania i urządzenia ułatwiające wczesne rozpoznanie ASD, opierające się na kwestionariuszach i filmach [3]. Usprawnienie diagnostyki w ramach podstawowej opieki zdrowotnej zmniejszy obciążenie placówek specjalistycznych, a co więcej umożliwi większej liczbie dzieci rozpoczęcie wczesnej interwencji lekarskiej. Ponadto, AI wykorzystuje się także w terapiach pacjentów z ASD. W ostatnich latach obserwuje się znaczny wzrost zainteresowania terapią autyzmu wspomaganą robotami (ang. Robot-Assisted Autism Therapy RAAT). Roboty i oprogramowania pokazują istotne aspekty komunikacji międzyludzkiej, co pomaga dzieciom zrozumieć te interakcje. Zaobserwowano zwiększoną skuteczność i efektywność terapii z wykorzystaniem tej metody [4]. Sztuczna inteligencja pozwala specjalistom na szybszą diagnozę i bardziej efektywne leczenie pacjentów z ASD, co potwierdzają dotychczas opracowane metody. Co więcej, jest to wielka nadzieja dla świata medycyny w tym aspekcie, jak i dla innych zaburzeń.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, spektrum autyzmu, robot, MRI

Abstract: The article aims to discuss the possibilities of using artificial intelligence in the treatment of autistic people. Patients on the autism spectrum (ASD) have genetic neurobehavioral disorders. This is associated with abnormal development of social communication skills, delays in cognitive abilities, and disorders associated with repetitive, stereotypical behaviors. Autism occurs in as many as 2% of children, and approximately 80% of them are male [1]. The gold standard in diagnosing ASD is behavioral observation. Unfortunately, it is subjective and only allows for late diagnosis. However, magnetic resonance imaging (MRI), especially DTI (Diffusion Tensor Imaging) and fMRI (functional MRI) may be an alternative. Together with artificial intelligence (AI) and machine learning (ML), tools have been developed to enable the objective diagnosis of ASD [2]. Other diagnostic tools include software and devices that facilitate the early diagnosis of ASD, based on questionnaires and videos [3]. Improving diagnostics in primary health care will reduce the burden on specialist facilities and, what's more, will enable more children to start early medical intervention. Moreover, AI is also used in the therapy of patients with ASD. In recent years, there has been a significant increase in interest in robot-assisted autism therapy (RAAT). Robots and softwares show important aspects of human communication, which helps children understand these interactions. Increased effectiveness and efficiency of therapy using this method has been observed [4]. Artificial intelligence allows specialists to diagnose and treat patients with ASD more quickly, which is confirmed by the methods developed so far. In addition, it is a great hope for the world of medicine in this aspect, as well as for other disorders.

Keywords: artificial intelligence, autism spectrum, robot, MRI

Wstęp

Dla spektrum autyzmu (ang. Autism Spectrum Disorder ASD) charakterystyczne są zaburzenia neurorozwojowe. Wśród nich wymienia się opóźniony rozwój komunikacji społecznej, a także nieprawidłowości w zakresie zdolności poznawczych i powtarzalnych stereotypowych zachowań [1,5]. Zaburzenie to czterokrotnie częściej występuje u płci męskiej. Nierzadko ASD towarzyszą choroby współwystępujące tj.: depresja, stany lękowe i zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, epilepsja, a nawet samookaleczenie. Etiologia autyzmu wiąże się zarówno z czynnikami genetycznymi, jak i środowiskowymi na wczesnym etapie rozwoju. Niestety zmienność genetyczna zdecydowanie zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzenia [6]. Jednak coraz częściej zwraca się uwagę na nieprawidłowy rozwój mózgu noworodka, a szczególnie komórek glejowych. Najważniejsze z nich to oligodendrocyty, astrocyty, mikroglej i komórki Schwanna [7]. U dzieci z autyzmem problemem jest niewystarczająca mielinizacja, a także wadliwa wczesna migracja neuronów lub/i skrócenie aksonów. U takich pacjentów za pomocą funkcjonalnego MRI (ang. functional MRI fMRI) można zaobserwować niedostateczną łączność w obszarach mózgu takich jak m.in.: przedczołowy, ciemieniowo-potyliczny, skroniowy, motoryczny i somatosensoryczny. Natomiast hiperłączność neuronów możemy zaobserwować w obszarze

temperamentowo-wzgórzowym. Takie nieprawidłowości mogą wyjaśniać trudności w komunikacji i życia w społeczeństwie pacjentów z ASD. W związku z tym zbadano poziom insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. Insulin-like Growth Factor IGF-1) i zaobserwowano jego niedobór u tych dzieci. Rolą IGF-1 w prawidłowym rozwoju nerwów płodu i noworodka jest zapobieganie uszkodzeniom neuronów, zmniejszanie ich zwyrodnienia, a co najważniejsze - zwiększenie mielinizacji. Można zapobiec postępowaniu objawów autyzmu przez oznaczenie IGF-1 metodą ELISA w surowicy we krwi pępowinowej pobranej przy porodzie i wczesną suplementację. W badaniach udowodniono, że geny łączone wcześniej z ASD tj. SYN1, CBLN1, ACHE, GABRB3 i NCS1 odzyskały obraz neurotypowy po leczeniu IGF-1, co stanowi nowy kierunek w terapii autyzmu [8]. Potwierdzają to inne badania, gdzie zauważono korelację między autyzmem a IGF-1 w surowicy, co więcej także wzięto pod uwagę prekursor mózgowego czynnika neurotroficznego (ang. pro Brain-Derived Neurotrophic Factor proBDNF), który także ma znaczenie w etiologii ASD [9]. Trafna diagnoza, stawiana przez wielodyscyplinarny zespół jest kluczowa by zapewnić dziecku i rodzinie lepsze rezultaty. W jego skład wchodzi: pediatra rozwojowy, psycholog, neurolog dziecięcy, patolog mowy i języka i inni specjaliści, tacy jak psychiatra dziecięcy i/lub specjalista genetyk [10]. Polega ona na dogłębnej analizie historii rozwoju dziecka, ocenie klinicznej i zastosowaniu standardowych narzędzi diagnostycznych. Autyzm można zdiagnozować już w wieku dwóch lat [11]. Jednak średnio ASD rozpoznaje się najczęściej w wieku od 4 do 5 lat w krajach rozwiniętych i jest wyższy w krajach rozwijających się [12]. Narzędziem szeroko stosowany jest protokół obserwacji do diagnozowania zaburzeń ze spektrum autyzmu (ang. The Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition ADOS-2) [13]. Jest to seria pytań i zadań, których łączne wykonanie nie powinny przekraczać godziny. Powstała także koreańska wersja tego protokołu K-ADOS-2 (ang. Korean version of the Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition), które opisuje się jako niezawodne narzędzie do diagnozy ASD [14]. Wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Classification of Diseases ICD-11) pod pojęciem spektrum autyzmu wyróżniamy następujące podtypy:

- zaburzenie ze spektrum autyzmu bez zaburzeń rozwoju intelektualnego i z łagodnym lub żadnym upośledzeniem funkcji języka;
- zaburzenie ze spektrum autyzmu z zaburzeniami rozwoju intelektualnego i łagodnym lub żadnym upośledzeniem funkcji języka;

- zaburzenie ze spektrum autyzmu bez zaburzeń rozwoju intelektualnego i z zaburzeniami języka funkcjonalnego;
- zaburzenie ze spektrum autyzmu z zaburzeniami rozwoju intelektualnego i zaburzeniami języka funkcjonalnego;
- zaburzenie ze spektrum autyzmu z zaburzeniami rozwoju intelektualnego i brakiem języka funkcjonalnego;
- inne określone zaburzenie ze spektrum autyzmu;
- zaburzenie ze spektrum autyzmu, nieokreślone.

Spektrum autyzmu jest zaburzeniem, które jest nieuleczalne. Wsparcie osób z ASD polega na terapii behawioralnej, muzykoterapii, hipoterapii czy terapii logopedycznej. Jednak wiadomo, że układ endokannabinoidowy jest istotny w kontrolowaniu emocji i zachowań społecznych, co może prowadzić do poprawy stanu pacjenta z tym zaburzeniem [15]. Udowodniono już, że konopie indyjskie i kannabinoidy mogły być stosowane jako alternatywa terapeutyczna w łagodzeniu objawów, natomiast niezbędne są dalsze badania [16].

Diagnoza i terapia ASD jest opiera się na indywidualnym podejściu do pacjenta. Oba aspekty, do tej pory, były czasochłonne i często nie na tyle dokładne i skuteczne na ile by tego oczekiwano. Z tego powodu wprowadzenie sztucznej inteligencji (ang. Artificial Intelligence AI) do powyższych czynności jest wskazane. W tej pracy skupiono uwagę na wykorzystaniu nowoczesnych metod w postępowaniu przy pacjencie z ASD. Jej przedmiotem jest opisanie innowacyjnych metod w diagnostyce i terapii tego zaburzenia i przedstawienie nowych możliwości tych narzędzi.

AI w diagnostyce ASD

Sztuczna inteligencja polega na modelach matematyczno-logicznych i rozwiązywania problemów przy użyciu zaprojektowanych komponentów. Ma naśladować ludzkie myślenie. Natomiast uczenie maszynowe (ang. Machine Learning ML) to integralna część AI. Wykorzystuje ono narzędzia do przetwarzania obrazu, aby wyodrębnić funkcje z wejściowej bazy danych [2]. W badaniach łączy się funkcję fMRI, strukturalnego MRI (ang. structural MRI sMRI) i obrazowania tensora dyfuzji (ang. Diffusion Tensor Imaging DTI) z AI. fMRI obrazuje zmiany spontaniczne zależne od natlenienia krwi w wyniku reakcji na bodziec [16]. Możemy wyróżnić dwie kategorie: związane z zadaniami (ang. Task-fMRI T-fMRI) oraz stanem spoczynku (ang. resting-state – fMRI rs-fMRI) [2]. Cechy, które są wykorzystywane podczas MRI do diagnozy ASD to m.in.:

zwiększenie płątów czołowych, skroniowych, kory czołowej, zwiększona objętość płynu mózgowo-rdzeniowego [17]. Dodatkowo, w T-fMRI wykazano nietypową aktywność, gdy pacjenci mieli do wykonania zadania społeczne, słuchowe czy językowe. Natomiast rs-fMRI objawiło zmienioną łączność mózgu w sieci stanu spoczynkowego (ang. default mode network DMN) i grzbietowej sieci uwagi (ang. Dorsal Attention Network DAN) [2].

Ustalono również, że dokładniejszej diagnozy za pomocą sMRI, fMRI i ML dokonuje się w młodszym wieku [18]. Diagnoza ASD za pomocą wyżej wymienionych badań wymaga dużo czasu i pracy, więc opracowuje się systemy projektowania wspomaganego komputerowo (ang. computer-aided design systems CADs), które są oparte o AI [19]. Etapy wykorzystywania CADs wraz z ML do diagnozy ASD są następujące:

- dane wejściowe to zbiorów danych zawierających modalności MRI;
- wstępne przetworzenie metody neuroobrazowania MRI;
- ekstrakcję cech;
- redukcji lub selekcja cech (oparta na ML);
- zastosowanie algorytmów klasyfikacyjnych [19].

Interesujące, w wykorzystaniu CADs przy rs-fMRI wykazano, że dokładność rozpoznania ASD wśród kobiet klasowała się na poziomie 93,3%, a wśród mężczyzn - 86,7% [20]. Powstałe dotychczas systemy CAD korzystają z wielu baz z repetytorium wymiany danych obrazowych mózgu w Autyzmie (ang. Autism Brain Imaging Data Exchange ABIDE). Zaproponowano głębokie wielomodalne ramy neuroobrazowania (ang. Deep Multimodal Neuroimaging Framework DeepMNF), które wykorzystuje metody rs-fMRI, s-MRI, a także wykorzystanie wzorców 3D MRI opartych na systemach CAD. W porównaniu z innymi dotychczas prowadzonymi badaniami (luty 2023) to DeepMNF jest najbardziej dokładny. Osiąga walidację na poziomie 87,09 [21].

Z drugiej strony DTI jest wykorzystywane do badania mikrostruktury istoty białej [22]. Jest to metoda zdecydowanie mniej zbadana pod kątem wykorzystania AI. Zmianami, które można obserwować w DTI są nieprawidłowa analiza czynnikowa (ang. Factor Analysis FA), średnia dyfuzyjność (ang. Mean Diffusivity MD) i integralność ciała modelowanego [2]. Ponadto, u dzieci z ASD można zauważyć zmniejszoną wrażliwość sensoryczną i dotykową, które zależą w dużej mierze od mikrostruktury istoty białej w większości dróg w pniu mózgu. Zmiany były również widoczne w pniu mózdzku, a także istocie białej pierwotnej kory ruchowej i somatosensorycznej, płacie potylicznym, ciemieniowym i wzgórz [23].

Obecnie najczęściej bada się zastosowanie DTI w połączeniu z ML, a najlepszą dokładność diagnozy uzyskuje się przy wykorzystaniu maszyn wektorów nośnych (ang. Support Vector Machine SV, które są klasyfikatorem w uczeniu nadzorowanym w ML [2]).

Obecnie prowadzi się badania nad oprogramowaniami, mającymi na celu szybką diagnozę ASD u dzieci w wieku 18-72 miesięcy. Jest nim narzędzie do przesiewowego badania autyzmu u niemowląt i małych dzieci (ang. Autism Screening Tool for Autism in Toddlers and Young Children STAT) - oprogramowanie jako wyrób medyczny, jest dostępne jedynie na receptę. Dane, które gromadzi urządzenie to elektroniczne kwestionariusze, zapisy opieki klinicznej i analiza wyników urządzenia. Jeśli to prowadzone w USA prospektywne badanie okaże się skuteczne w diagnozie ASD usprawni to rutynową opiekę medyczną [3].

Ponadto, dowiedziono, że biomarker pępowinowy narażenia płodu na acetonofen (paracetamol) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ASD, a dodatkowo ADHD u dziecka. Do tego stwierdzenia doprowadziło badanie ok. 1 000 matek i dzieci [24].

AI w terapii ASD

Terapia autyzmu z zastosowaniem robotów (ang. Robot-Assisted Autism Therapy RAAT) zwiększa jej efektywność i skuteczność. Taki robot zachęca dziecko do mówienia, wykonywania ćwiczeń, zachowań prospołecznych, np. utrzymywania kontaktu wzrokowego podczas rozmowy, ale także może służyć rozrywką, np. tańiec, śpiew, opowiadanie historii [25]. Do badań wykorzystywano roboty, które mają przypominać człowieka, zwierzę, zabawkę, maszyny, urządzenia elektryczne lub nawet takie, które można nosić na ciele [4]. Głównie badano pacjentów do 16 roku życia [26]. Najczęściej skupiano się na rozwoju dzieci pod kątem reakcji społecznych i emocji, następnie na komunikacji i interakcji, a dopiero później na rozwoju poznawczym i motorycznym [4]. W jednym z badań zauważono związek między uśmiechem a występowaniem zachowań prospołecznych. Z tego powodu robot wywołujący uśmiech na twarzy, zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia oczekiwanych reakcji dziecka, np. pomoc robotowi przy upadku [26].

W innych badaniach robot służył jako mediator w terapii poznawczo-behawioralnej. Rola mediacyjna jest istotna i skutkuje zwiększeniem zaangażowania i bodźców społecznych. Do oceny interwencji robota wykorzystywano m.in.: test rozumienia emocji (ang. Test of Emotional Comprehension TEC) i test słownika emocji (ang. The Emotional Lexicon Test ELT), ale także wywiad z opiekunami.

Terapia z udziałem RAAT była skuteczniejsza niż bez udziału robota [27]. Ponadto, na sesjach w obecności RAAT dzieci są bardziej skupione i zaangażowane [25]. Co więcej, RAAT posiadające twarz i ruchomą kończynę powodowały, że pacjenci lepiej wyrażali emocje mimiką, ale nie wykazywali rozwoju innych umiejętności [4]. W innym badaniu porównywano działanie terapeutyczne w obecności psa, psa - robota i braku obu. Wykazano, że w obecności któregośkolwiek z psów, częściej występowały zachowania prospołeczne. Jednak u dzieci żywy pies był skuteczniejszą metodą [28]. Roboty te, także mogą dawać rodzicom chorego możliwość na odpoczynek [29]. Inne badania potwierdziły również skuteczność muzykoterapii robotów. Poprzez podjęte działania z tego rodzaju RAAT poprawiła się kontrola motoryczna dzieci z ASD, a także ich zachowanie [30].

Technologia, w szczególności ta oparta na rzeczywistości, może okazać się przydatna również w żywieniu pacjentów z ASD. Jest to problem selektywności pokarmów, który polega na odmowie, ograniczeniu różnorodność jedzenia lub diecie płynnej. Może to skutkować niedoborami w diecie, a nawet niedożywieniem [31, 32]. Wyżej wspomniane technologie ułatwiają koncentrację pacjentowi, a także przekazanie istotnej wiedzy na temat produktów i próbę zmiany trybu życia na zdrowy [32].

Nową terapią może także stać się systemem opracowany w Chinach - system rozpoznawania i treningu emocji na twarzy (ang. Facial Emotion Cognition and Training System FECTS), który ma na celu poprawę rozpoznawania emocji. Program można instalować na komputerach, smartfonach i innych urządzeniach mobilnych. Dzieci, dzięki temu systemowi mają uczyć się dopasowywać emocje, naśladować je, wnioskować na ich podstawie. Cały system pomimo licznych zalet, trzeba testować dalej na dzieciach innych narodowości [33].

Podsumowanie

Wykorzystanie sztucznej inteligencji w terapii oraz diagnostyce jest nadzieją dla pacjentów z ASD. Innowacyjne metody, takie jak fMRI, sMRI, DTI w połączeniu z algorytmami uczenia maszynowego, CADs czy inne oprogramowania, pozwalają na bardziej dokładną i szybszą diagnozę, co jest istotne dla wczesnej interwencji. Z drugiej strony roboty i systemy, specjalnie zaprogramowane w celach terapeutycznych, mogą zapewnić skuteczniejsze leczenie chorych. Pomimo obiecujących wyników, konieczna jest kontynuacja badań na szerszej i bardziej zróżnicowanej grupie pacjentów, aby potwierdzić skuteczność nowych technologii i terapii. Dalsze badania powinny również skupić się na identyfikacji pozostałych

biomarkerów i innych cech diagnostycznych oraz rozwijaniu innowacyjnych metod terapeutycznych, które mogłyby jeszcze bardziej poprawić wyniki leczenia.

Wsparcie rodzinne i społeczne odgrywa kluczową rolę w postępowaniu, dlatego istotna jest edukacja i pomoc rodzicom i opiekunom dzieci z ASD. Należy również pamiętać, że ważne jest interdyscyplinarne podejście, które wymaga współpracy specjalistów takich jak: pediatra, psycholog, psychiatra, neurolog, genetyk. Koordynacja pracy wyżej wymienionych lekarzy, pacjenta oraz jego rodziców, w połączeniu z nowymi możliwościami terapeutycznymi, może znacząco poprawić jakość życia osoby chorej. Warto zwrócić uwagę na konieczność ciągłej edukacji i szkoleń wśród specjalistów, co jest kluczowe we wprowadzaniu nowych metod w postępowaniu. Innym wyzwaniem będą wysokie koszty i ograniczona dostępność narzędzi diagnostycznych jak i terapeutycznych, co wpłynie na ich rozpowszechnianie. Biorąc pod uwagę dynamiczny rozwój technologii i dokładniejsze zrozumienie mechanizmów ASD, istnieje nadzieja, że w przeciągu najbliższych lat możliwe będzie jeszcze skuteczniejsze wspieranie pacjentów, zapewniając im wyższą jakość życia i lepsze warunki do funkcjonowania w społeczeństwie.

Referencje

- [1] Genovese A, Butler MG. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. *Genes*. 2023; 14(3):677. <https://doi.org/10.3390/genes14030677>
- [2] Helmy E, Elnakib A, ElNakieb Y, Khudri M, Abdelrahim M, Yousaf J, Ghazal M, Contractor S, Barnes GN, El-Baz A. Role of Artificial Intelligence for Autism Diagnosis Using DTI and fMRI: A Survey. *Biomedicines*. 2023; 11(7):1858. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071858>
- [3] Sohl K, Kilian R, Brewer Curran A, et al. Feasibility and Impact of Integrating an Artificial Intelligence-Based Diagnosis Aid for Autism Into the Extension for Community Health Outcomes Autism Primary Care Model: Protocol for a Prospective Observational Study. *JMIR Res Protoc*. 2022;11(7):e37576. Published 2022 Jul 19. doi:10.2196/37576
- [4] Alabdulkareem A, Alhakbani N, Al-Nafjan A. A Systematic Review of Research on Robot-Assisted Therapy for Children with Autism. *Sensors (Basel)*. 2022;22(3):944. Published 2022 Jan 26. doi:10.3390/s22030944

- [5] Choueiri R, Garrison WT, Tokatli V. Early Identification of Autism Spectrum Disorder (ASD): Strategies for Use in Local Communities. *Indian J Pediatr.* 2023;90(4):377-386. doi:10.1007/s12098-022-04172-6
- [5] Wang L, Wang B, Wu C, Wang J, Sun M. Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1819. Published 2023 Jan 17. doi:10.3390/ijms24031819
- [6] Steinman G. The putative etiology and prevention of autism. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2020;173:1-34. doi:10.1016/bs.pmbts.2020.04.013
- [7] Linker SB, Mendes APD, Marchetto MC. IGF-1 treatment causes unique transcriptional response in neurons from individuals with idiopathic autism. *Mol Autism.* 2020;11(1):55. Published 2020 Jun 26. doi:10.1186/s13229-020-00359-w
- [8] Robinson-Agramonte MLA, Michalski B, Vidal-Martinez B, Hernández LR, Santiesteban MW, Fahnestock M. BDNF, proBDNF and IGF-1 serum levels in naïve and medicated subjects with autism. *Sci Rep.* 2022;12(1):13768. Published 2022 Aug 12. doi:10.1038/s41598-022-17503-6
- [9] Singhi P, Malhi P. Early Diagnosis of Autism Spectrum Disorder: What the Pediatricians Should Know. *Indian J Pediatr.* 2023;90(4):364-368. doi:10.1007/s12098-022-04363-1
- [10] Pierce K, Gazestani VH, Bacon E, et al. Evaluation of the Diagnostic Stability of the Early Autism Spectrum Disorder Phenotype in the General Population Starting at 12 Months [published correction appears in *JAMA Pediatr.* 2019 Jun 24;:]. *JAMA Pediatr.* 2019;173(6):578-587. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.0624
- [11] Prahbjot M, Singhi P. Age at diagnosis for autism spectrum disorders: Does it differ by place of residence?. *Indian J Public Health.* 2022;66(2):166-170. doi:10.4103/ijph.ijph_1801_21
- [12] Hong JS, Singh V, Kalb L, et al. Replication study for ADOS-2 cut-offs to assist evaluation of autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2022;15(11):2181-2191. doi:10.1002/aur.2801

- [13] Kim SY, Oh M, Bong G, et al. Diagnostic validity of Autism Diagnostic Observation Schedule, second edition (K-ADOS-2) in the Korean population. *Mol Autism*. 2022;13(1):30. Published 2022 Jun 30. doi:10.1186/s13229-022-00506-5
- [14] Babayeva M, Assefa H, Basu P, Loewy Z. Autism and associated disorders: cannabis as a potential therapy. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2022;14(1):1. doi:10.31083/j.fbe1401001
- [15] Silva EAD Junior, Medeiros WMB, Torro N, et al. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2022;44:e20200149. Published 2022 Jun 13. doi:10.47626/2237-6089-2020-0149
- [16] Warbrick T. Simultaneous EEG-fMRI: What Have We Learned and What Does the Future Hold?. *Sensors (Basel)*. 2022;22(6):2262. Published 2022 Mar 15. doi:10.3390/s22062262
- [17] Nogay HS, Adeli H. Machine learning (ML) for the diagnosis of autism spectrum disorder (ASD) using brain imaging. *Rev Neurosci*. Published online August 31, 2020. doi:10.1515/revneuro-2020-0043
- [18] Moridian P, Ghassemi N, Jafari M, et al. Automatic autism spectrum disorder detection using artificial intelligence methods with MRI neuroimaging: A review. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:999605. Published 2022 Oct 4. doi:10.3389/fnmol.2022.999605
- [19] Haghghat H, Mirzarezaee M, Araabi BN, Khadem A. A sex-dependent computer-aided diagnosis system for autism spectrum disorder using connectivity of resting-state fMRI. *J Neural Eng*. 2022;19(5):10.1088/1741-2552/ac86a4. Published 2022 Oct 13. doi:10.1088/1741-2552/ac86a4
- [20] Abbas SQ, Chi L, Chen YP. DeepMNF: Deep Multimodal Neuroimaging Framework for Diagnosing Autism Spectrum Disorder. *Artif Intell Med*. 2023;136:102475. doi:10.1016/j.artmed.2022.102475
- [21] Hulkower MB, Poliak DB, Rosenbaum SB, Zimmerman ME, Lipton ML. A decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(11):2064-2074. doi:10.3174/ajnr.A3395

- [22] Surgent O, Riaz A, Ausderau KK, et al. Brainstem white matter microstructure is associated with hyporesponsiveness and overall sensory features in autistic children. *Mol Autism*. 2022;13(1):48. Published 2022 Dec 19. doi:10.1186/s13229-022-00524-3
- [23] Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, et al. Association of Cord Plasma Biomarkers of In Utero Acetaminophen Exposure With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Childhood. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(2):180-189. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3259
- [24] Rakhymbayeva N, Amirova A, Sandygulova A. A Long-Term Engagement with a Social Robot for Autism Therapy. *Front Robot AI*. 2021;8:669972. Published 2021 Jun 16. doi:10.3389/frobt.2021.669972
- [25] Kim S, Hirokawa M, Matsuda S, Funahashi A, Suzuki K. Smiles as a Signal of Prosocial Behaviors Toward the Robot in the Therapeutic Setting for Children With Autism Spectrum Disorder. *Front Robot AI*. 2021;8:599755. Published 2021 May 26. doi:10.3389/frobt.2021.599755
- [26] Marino F, Chilà P, Sfrassetto ST, et al. Outcomes of a Robot-Assisted Social-Emotional Understanding Intervention for Young Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2020;50(6):1973-1987. doi:10.1007/s10803-019-03953-x
- [27] KarineSilva, MarielyLima, AndréSantos-Magalhães, CarlaFafiães & Liliana de Sousa, Living and Robotic Dogs as Elicitors of Social Communication Behavior and Regulated Emotional Responding in Individuals with Autism and Severe Language Delay. A Preliminary Comparative Study, *Anthrozoös*. 2019;32:1, 23-33. doi: 10.1080/08927936.2019.1550278
- [28] Amirova A, Rakhymbayeva N, Zhanatkyzy A, Telisheva Z, Sandygulova A. Effects of Parental Involvement in Robot-Assisted Autism Therapy. *J Autism Dev Disord*. 2023;53(1):438-455. doi:10.1007/s10803-022-05429-x
- [29] Feng H, Mahoor MH, Dino F. Corrigendum: A Music-Therapy Robotic Platform for Children With Autism: A Pilot Study. *Front Robot AI*. 2022;9:965369. Published 2022 Jul 8. doi:10.3389/frobt.2022.965369

- [30] Esposito M, Mirizzi P, Fadda R, et al. Food Selectivity in Children with Autism: Guidelines for Assessment and Clinical Interventions. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(6):5092. Published 2023 Mar 14. doi:10.3390/ijerph20065092
- [31] Banire B, Khowaja K, Mansoor B, Qaraqe M, Al Thani D. Reality-Based Technologies for Children with Autism Spectrum Disorder: A Recommendation for Food Intake Intervention. *Adv Neurobiol*. 2020;24:679-693. doi:10.1007/978-3-030-30402-7_26
- [32] Wan G, Deng F, Jiang Z, et al. FECTS: A Facial Emotion Cognition and Training System for Chinese Children with Autism Spectrum Disorder. *Comput Intell Neurosci*. 2022;2022:9213526. Published 2022 Apr 27. doi:10.1155/2022/9213526

ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W DIAGNOSTYCE SCHORZEŃ DERMATOLOGICZNYCH

**Daria Rost, Karolina Gancarczyk, Piotr Głodek,
Piotr Granatowski, Aleksandra Kaluża, Nikita Skorgowski**

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

Abstrakt: Sztuczna inteligencja (artificial intelligence, AI) jest dziedziną, która w dzisiejszych czasach rozwija się coraz prężniej. Jest to przełomowa technologia, za pomocą której możliwe jest przeprowadzanie badań oraz diagnostyki w nowatorski sposób. Uczenie maszynowe może pomóc w diagnozowaniu dermatologicznych schorzeń, na przykład w wykrywaniu czerniaka czy innych nieczerniakowych chorób skóry. Poniższy rozdział ma na celu wyjaśnić, czym jest sztuczna inteligencja i w jaki sposób się uczy, a także ma na celu przedstawić sposoby wykorzystania AI w różnych chorobach skóry, jej możliwości i ograniczenia, a także wyzwania, które stoją przed zastosowaniem tego rodzaju diagnostyki chorób w dermatologii.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, dermatologia, czerniak, diagnoza, głębokie uczenie

Abstract: Artificial intelligence (AI) is a field of science which nowadays is developing more and more. It is a groundbreaking technology, which allows us to take on scientific researches and diagnostics with a new approach. A machine-learning could help in diagnosing diseases in dermatology, for example in melanoma detection or other non-melanoma skin diseases. The chapter below is written to show what is AI and in which way it can acquire knowledge. The chapter should introduce ways of using artificial intelligence in different skin diseases, its possibilities, limitations and also to show challenges facing this way of diagnostics in dermatology.

Keywords: artificial intelligence, dermatology, melanoma, diagnosis, deep learning

Wstęp

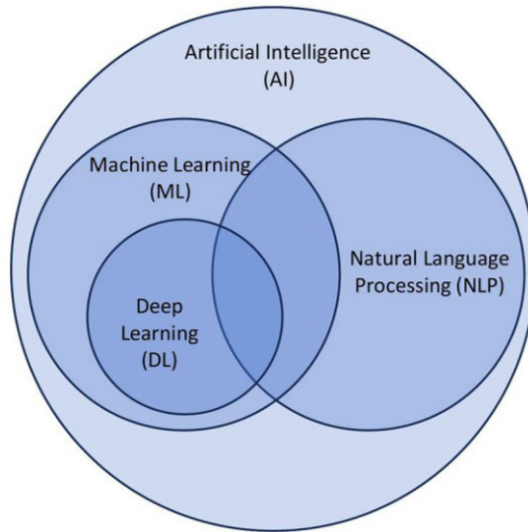
Najnowsze osiągnięcia w dziedzinie sztucznej inteligencji pokazują, jak znacznie się ona rozwinęła - z programów, które są w stanie interpretować zdjęcia wykonane podczas wszelakich badań, aż do ogromnych modeli, które potrafią analizować tekst i wskazywać możliwą diagnozę. Jedną ze specjalizacji, która może czerpać mnóstwo korzyści z zastosowania programów AI jest dermatologia. Nieodłącznym elementem diagnostyki tej dziedziny medycyny jest badanie skóry z użyciem dermatoskopu czy podczas wideodermatoskopii. Zdolność sztucznej inteligencji do analizowania obrazów sprawia, że idealnie nadaje się do tego typu zadania [1].

W tym rozdziale przedstawiony zostanie obraz sztucznej inteligencji jako dziedziny wspomagającej diagnozowanie i prognozowanie schorzeń dermatologicznych, a także jej ograniczeń. Nie należy natomiast zapominać o tym, że sztuczna inteligencja ma na celu wspomaganie pracy lekarza dermatologa, a nie jej całkowite zastąpienie.

Czym jest sztuczna inteligencja?

Sztuczna inteligencja (AI) to zdolność systemów komputerowych do naśladowania ludzkich funkcji poznawczych, takich jak uczenie się, rozumowanie, wnioskowanie i interakcja. AI obejmuje wiele metod obliczeniowych (rysunek 1), z których najbardziej popularne jest uczenie maszynowe. Uczenie maszynowe polega na tworzeniu algorytmów, które "uczą się" na podstawie dostarczonych danych, a następnie potrafią te dane analizować i wyciągać z nich wnioski [2].

Głębokie uczenie jest podzbiorem uczenia maszynowego, który koncentruje się na algorytmach wzorowanych na strukturze ludzkich neuronów. Algorytmy te są w stanie modelować złożone wzorce poprzez wprowadzenie surowych danych do systemu, który następnie sam tworzy model potrzebny do rozpoznawania tych wzorców. Innym ważnym aspektem AI jest przetwarzanie języka naturalnego (NLP), które umożliwia komputerom rozumienie i interpretację komunikacji międzyludzkiej, takiej jak mowa i tekst (rysunek 1) [3].



Rysunek 1. Podział sztucznej inteligencji [2]

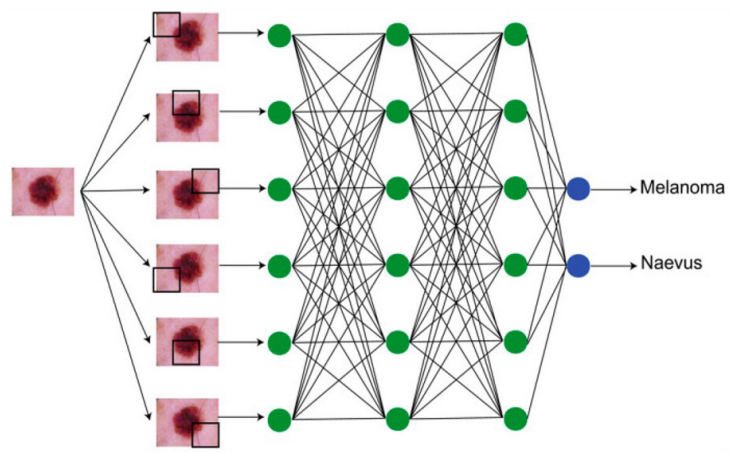
Uczenie maszynowe

Celem uczenia maszynowego jest opracowanie algorytmów, dzięki którym maszyna będzie w stanie automatycznie interpretować dane. Jest to osiągnięte poprzez techniki uczenia, które tworzą modele wykrywające nawet nieoczywiste wzorce w danych. Jednym z takich podejść jest głębokie uczenie, które korzysta z sieci neuronowych, wzorowanych na ludzkim mózgu. Sieci te składają się z warstwy wejściowej, ukrytej i wyjściowej [3]. Warstwa wejściowa zawiera dane początkowe, które są przetwarzane w warstwach ukrytych za pomocą licznych procesów algorytmicznych, a wynik tych operacji jest wyświetlany w warstwie wyjściowej. Prosta sieć neuronowa zawiera jedną lub kilka warstw ukrytych, a ich liczba wpływa na złożoność modelu. Większa liczba węzłów zwiększa czułość i specyficzność modelu, ale wymaga też większej mocy obliczeniowej [4].

Splotowe sieci neuronowe

Splotowe sieci neuronowe (CNN) są podklasą sieci neuronowych, które przeprowadzają operację splotu dyskretnego na danych wejściowych. Konwulucyjne sieci neuronowe są szczególnie skuteczne w identyfikacji obiektów na obrazach, takich jak zmiany skórne w dermatologii. CNN potrafią lokalizować

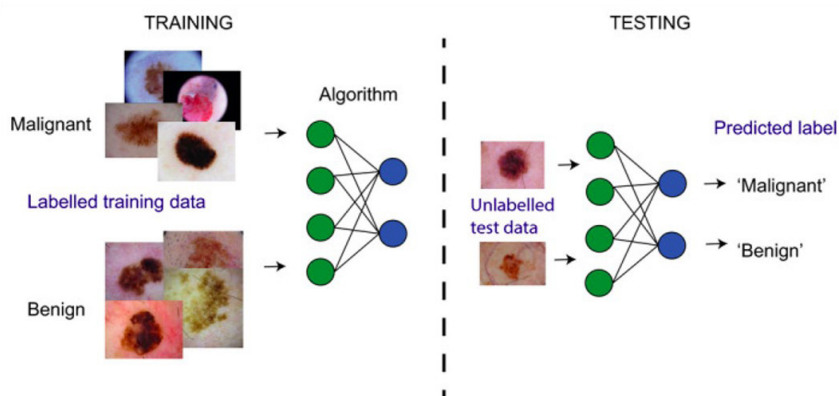
i charakteryzować zmiany skórne, co czyni je idealnym narzędziem w tej dziedzinie (rysunek 2) [5].



Rysunek 2. Zasada działania spłotowych sieci neuronowych [5]

Czym jest nadzorowana nauka?

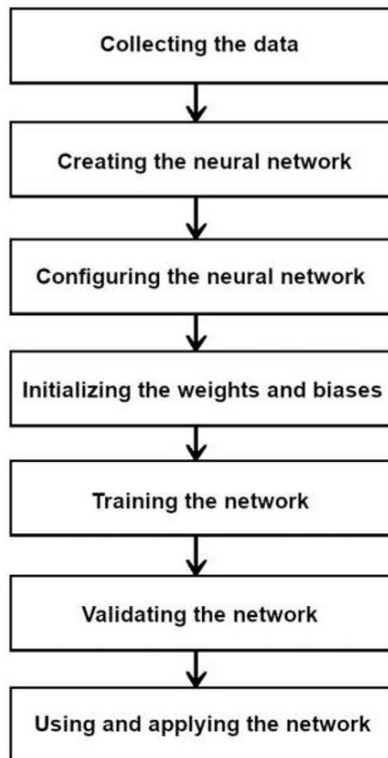
Nadzorowane uczenie (nauka z nauczycielem) odnosi się do zadań uczenia maszynowego, w których model uczy się odwzorowywać zestaw danych wejściowych na odpowiednie dane wyjściowe (etykiety). Proces ten polega na trenowaniu modelu na wybranych parach danych. Rezultatem jest model, który potrafi przypisywać prawidłowe etykiety do nowych danych z pewnym prawdopodobieństwem. Efektywność modelu jest następnie testowana pod nadzorem specjalisty (rysunek 3) [5].



Rysunek 3. Nadzorowana nauka - nauka odróżniania znamienia łagodnego od czerniaka [5]

Diagnozowanie wybranych schorzeń przy pomocy AI

Aby zdiagnozować określone schorzenie dermatologiczne, należy najpierw przygotować sieć neuronową, która będzie wykorzystywana do diagnozowania chorób. Poniżej przedstawiono jakie należy podjąć kroki, aby stworzyć dany rodzaj sieci neuronowej (rysunek 4).



Rysunek 4. Kroki przygotowywania sieci neuronowej, którą następnie można wykorzystać do diagnozowania schorzeń dermatologicznych [6]

W trybie nauki algorytmy głębokiego uczenia są przystosowane do rozpoznawania takich schorzeń jak między innymi: rogowacenie łojotokowe, rak podstawnokomórkowy czy znamion. Obraz dermatologiczny jest rozkładany na piksele i dokładnie analizowany. W porównaniu do oceny obrazu dermatologicznego przy wykorzystaniu mikroskopii świetlnej wykonywanej przez patomorfologa, dokładność algorytmów głębokiego uczenia wynosiła 99.3% dla wykrywania znamion przez AI, 99.5% dla raka podstawnokomórkowego oraz 100% dla rogowacenia łojotokowego (rysunek 5) [7].



Rysunek 5. Rak podstawnkomórkowy wybarwiony hematoksyliną i eozyną. Wizualizacja mapy ciepła, która została wygenerowana przez model głębokiego uczenia, który wskazuje obszary o wysokim prawdopodobieństwie raka podstawnkomórkowego [7]

Sztuczna inteligencja i czerniak

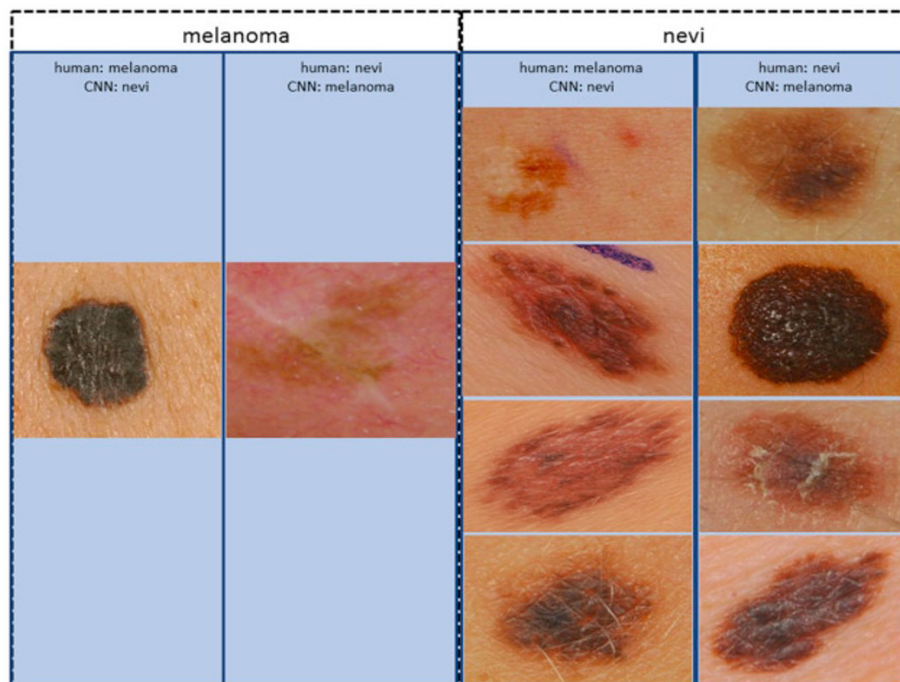
Aplikacje wykorzystują sztuczną inteligencję do odróżniania nowotworu skóry od znamienia barwnikowego. Obrazy zmian skórnych są rozkładane do pikseli w celu dokładnej analizy, a następnie techniki opisywane powyżej są wykorzystywane do przewidywania i diagnozowania nowotworów złośliwych.

A. Hekler wraz ze współpracownikami w pracy naukowej wykorzystali 695 histopatologicznych obrazów dermatologicznych- w tym 345 zdjęć czerniaków w różnych stopniach zaawansowania oraz 350 znamion łagodnych różnego rodzaju (z wyjątkiem znamion brodawkowatych). Zeskanowano wszystkie próbki zabarwione hematoksyliną i eozyną, a następnie wyszkolono specjalną sieć neuronową wykorzystując je jako bazę danych obrazów. W tym badaniu splotowa sieć neuronowa znacząco przewyższyła patomorfologów w zakresie dokładności diagnostyki histopatologicznej. Rozbieżność diagnostyczna między patomorfologiem a sztuczną inteligencją wynosiła 20% w przypadku znamion, 18% w przypadku czerniaka i 19% ogółem. Niezgodność dermatopatologów względem siebie wynosiła ok. 25-26%. Zmienność między obserwatorami może skutkować fałszywie pozytywną lub, co gorsza, fałszywie negatywną diagnozą czerniaka- duże problemy wystąpiły przy odróżnianiu czerniaka od znamion Spitz. Można to jednak zmienić, wykorzystując odpowiednie przeszkolenie splotowych sieci

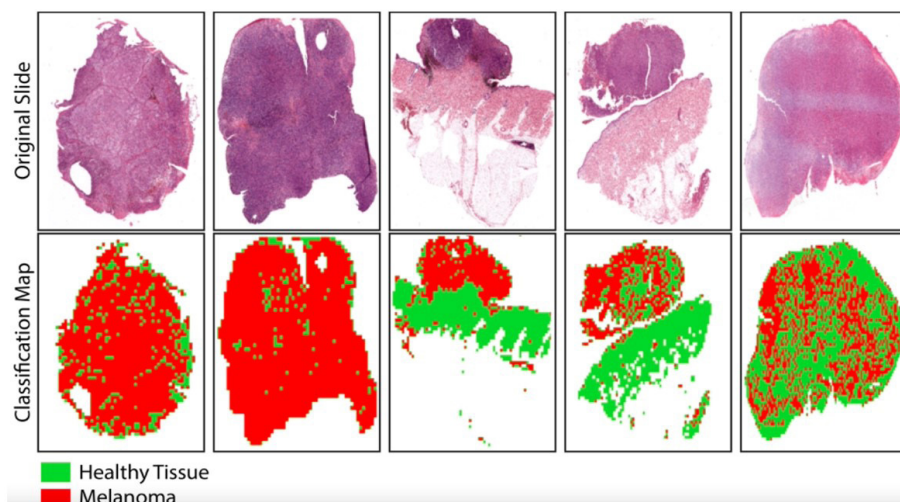
neuronowych. Jeżeli algorytmy głębokiego uczenia zostaną w odpowiedni sposób przeszkolone przed dermatopatologów, to sztuczna inteligencja będzie w stanie pomóc w odróżnianiu czerniaka od znamion do niego podobnych, na przykład typu Spitz [8]. Sieci neuronowe są w stanie również przewidywać prawdopodobieństwo nawrotów i przerzutów odległych, jak i również oceniać wskaźnik przeżycia w różnych stadiach czerniaka.

W pracy "A convolutional neural network trained with dermoscopic images performed on par with 145 dermatologists in a clinical melanoma image classification task" opisującej badanie przeprowadzone przez Titus J. Brinker wraz ze współpracownikami w Niemczech, porównano działanie plotowej sieci neuronowej wytrenowanej za pomocą obrazów dermatoskopowych przeznaczonych wyłącznie do identyfikacji czerniaka na zdjęciach, które oceniali również dermatolodzy. Aby opracować algorytm, którym posługiwała się sztuczna inteligencja pozyskano obrazy dermatoskopowe czerniaków oraz znamion atypowych z archiwum obrazów International Skin Imaging Collaboration (ISIC) oraz ze zbioru danych HAM10000 autorstwa Tschandla i współpracowników [9]. Archiwum to zawierało łącznie 2169 czerniaków i 18566 znamion atypowych. Rysunek 6 pokazuje, które zmiany skórne zostały odmiennie sklasyfikowane przez CNN (Convolutional Neural Network) i dermatologów. Do tego badania wykorzystano 145 lekarzy dermatologów z 12 niemieckich szpitali uniwersyteckich oraz wykorzystano metody głębokiego uczenia, aby przeszkolić CNN za pomocą 12378 obrazów dermatoskopowych. Rozpoznanie czerniaków i znamion weryfikowano z wynikami badania histopatologicznego. Czułość tego algorytmu została określona na 86,1% [9,10].

W innym badaniu, przeprowadzonym przez De Logu F wraz z innymi naukowcami opracowano model sztucznej inteligencji, który potrafił rozpoznawać obrazy histopatologiczne czerniaków skóry. W tym przypadku pobrano 791 płatów skóry bez patologii oraz 1122 płatów tkanki patologicznej, które następnie wykorzystano do przetestowania dokładności diagnostycznej, czułości i swoistości sieci neuronowych i porównania ich z wynikami ekspertów dermatopatologów. W wynikach badania wykazano dokładność diagnostyczną na poziomie 96,5%, czułość wynoszącą 95,7% i swoistość równą 97%. Po porównaniu z wynikami diagnostów, okazało się, że system głębokiego uczenia przeszkolony w zakresie rozpoznawania czerniaka osiąga wyższą dokładność niż eksperci, u których wynosiła ona 91,4% (rysunek 7) [11].



Rysunek 6. Różne diagnozy postawione przez lekarzy dermatologów oraz przez CNN w zestawie testowym w badaniu przeprowadzonym przez Titus J. ze współpracownikami. Po lewej stronie przedstawiono obrazy kliniczne dwóch czerniaków, w przypadku których wystąpiła różnica zdań, a po prawej losowy wybór znamion, w przypadku których wystąpiła różnica zdań [10]

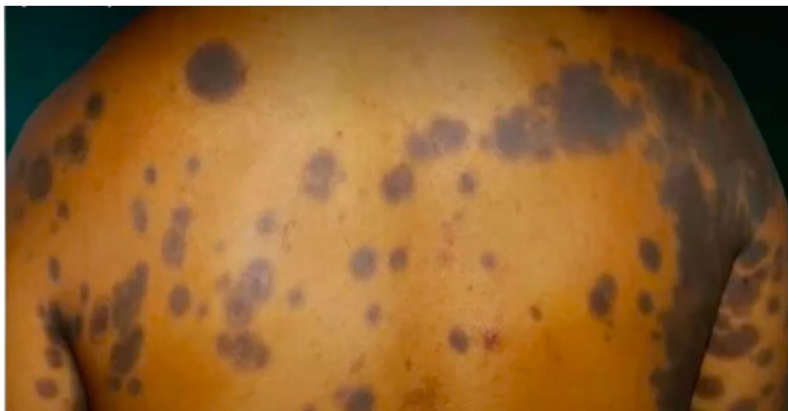


Rysunek 7. Przykładowe obrazy, które przedstawiają wyniki pracy aplikacji sztucznej inteligencji: zielony obszar przedstawia zmiany nieczerniakowe, a czerwony obszar obecność czerniaka [11]

AI w nieczerniakowych nowotworach skóry

W przeciwieństwie do diagnostyki czerniaka i różnicowania go ze znamionami barwnikowymi o charakterze łagodnym, co stanowi prostą klasyfikację binarną, diagnostyka nieczerniakowych nowotworów skóry, takich jak rak podstawnokomórkowy czy rak płaskonabłonkowy, jest o wiele trudniejszym zadaniem ze względu na złożoną klasyfikację tych nowotworów oraz fakt, że diagnoza obejmuje różne nowotwory- łagodne i złośliwe, a także dermatozy zapalne. Tschandl P. wraz ze współpracownikami w 2019 roku przeprowadzili badanie w celu wykazania dokładności spłotowych sieci neuronowych w identyfikowaniu i diagnozowaniu zmian niebarwnikowych przy użyciu obrazów klinicznych i dermatoskopowych oraz porównanie jej z dokładnością diagnostyczną 95 klinicystów, w tym 62 specjalistów dermatologii. W tym przypadku konwolucyjne sieci neuronowe nie pozwoliły uzyskać wyższego odsetka trafnych diagnoz (37,3%), w porównaniu z ekspertami (40%). Diagnozy stawiane przez sztuczną inteligencję były dokładniejsze w takich schorzeniach, jak: rak podstawnokomórkowy, rógowacenie słoneczne, rak kolczystokomórkowy i rogowiak kolczystokomórkowy. Były natomiast mniej dokładne niż diagnozy klinicystów w rzadkich chorobach, takich jak nowotwory niebarwnikowe. W badaniu tym podkreślono znaczenie wprowadzania danych w ustalaniu dokładnych wyników, a także stwierdzono, że sztuczna inteligencja wymaga obecnie bardziej skomplikowanych szkoleń i wprowadzania danych, aby mogła być dokładniejsza w diagnozowaniu nowotworów skóry innych niż czerniak [3].

W badaniu Pangti R “A machine learning-based, decision support, mobile phone application for diagnosis of common dermatological diseases” testowano jedną z pierwszych aplikacji możliwych do pobrania na telefon. Przeprowadzono je na pacjentach z różnymi kolorami skóry. Umożliwia ona diagnozowanie około 40 chorób skóry. Do każdego załączonego zdjęcia algorytm przypisuje 3 najbardziej prawdopodobne diagnozy oraz określa ich procentowe prawdopodobieństwo. Zdarza się, że aplikacja popełnia błędy, natomiast ma to miejsce niezwykle rzadko - wyłącznie jeśli prawdopodobieństwo określonej diagnozy wynosi mniej niż 90%. Poniżej przedstawiono zdjęcie schorzenia (rysunek 8), które jeden z dermatologów podczas tego badania opisał jako osutkę polekową, natomiast aplikacja postawiła taką samą diagnozę jako najbardziej prawdopodobną. Prawdopodobieństwo tej choroby według niej wynosiło 62% [12].



Rysunek 8. Osutka polekowa jako diagnoza aplikacji wykorzystującej AI [12]

Integracja algorytmów uczenia maszynowego z narzędziami wspierającymi podejmowanie decyzji przez lekarzy zyskuje na popularności. Narzędzia te mogą wyeliminować dysproporcje w dostępie do opieki zdrowotnej, ponieważ technologie te można wdrożyć na smartfonach [13]. Postawienie takiej diagnozy, pomimo braku konsultacji z lekarzem, może również wpłynąć na zaangażowanie pacjenta w kwestii konieczności odbycia pilnej wizyty u specjalisty.

AI w innych schorzeniach dermatologicznych

Algorytm głębokiego uczenia został wykorzystany w innych chorobach dermatologicznych, takich jak trądzik różowaty, łuszczyca [14], atopowe zapalenie skóry czy grzybica paznokci. Podobnie jak w przypadku nowotworów skóry, większość badań koncentruje się na identyfikacji i klasyfikacji łuszczycy na podstawie obrazów skóry, paznokci i skóry głowy przy użyciu technik głębokiego uczenia.

W badaniu Amy X.Du i jej współpracowników z 2023 roku prowadzono prace nad określeniem skuteczności leczenia łuszczycy poprzez przewidywanie wyników terapii biologicznych na podstawie takich parametrów, jak: historia medyczna pacjenta, choroby współistniejące, historia kliniczna łuszczycy oraz wcześniej zastosowane leczenie. Pozwala to na optymalizację wybranej terapii lub jej całkowitą zmianę [15].

Podobnie jak w przypadku łuszczycy, wielu naukowców badało zastosowanie uczenia maszynowego w leczeniu atopowego zapalenia skóry, począwszy od algorytmów bazujących na wprowadzonym obrazie dermatologicznym [16], do algorytmów opartych na tekście dokumentacji medycznej [17]. Oprócz ustalania

diagnozy badacze opracowali algorytmy wykorzystujące dane medyczne pacjenta, historię jego choroby i leczenia w celu przewidywania ciężkości atopowego zapalenia skóry, w wyniku czego powstał model AI koncentrujący się na reakcji pacjenta na leczenie. Modele sztucznej inteligencji w tym przypadku wykorzystano również do zapobiegania kontaktowym zapaleniu skóry poprzez przewidywanie potencjału uczulającego skórę i siły działania substancji.

Badacze opracowali narzędzia do oceny zmian trądzikowych, które umożliwiają ocenę nasilenia trądziku na podstawie zdjęć zrobionych za pomocą telefonu [18]. Prowadzone są również badania nad identyfikacją liszaja płaskiego oraz oceną ciężkości ropnego zapalenia gruczołów potowych [19].

W porównaniu z nowotworami skóry jest znacznie mniej badań nad zastosowaniem sztucznej inteligencji w leczeniu chorób zapalnych i dermatoz na podstawie obrazów klinicznych i patologicznych [20]. Algorytmy głębokiego uczenia są w stanie zdiagnozować łuszczycę i odróżnić ją od atopowego zapalenia skóry i innych dermatoz na podstawie obrazów klinicznych, jednakże istnieje niedostatek szkolenia sztucznej inteligencji w zakresie zróżnicowania histopatologicznego powszechnych dermatoz zapalnych, takich jak łuszczycyca i dermatozy łuszczycopodobne [21].

Przykładem może być tutaj jedna z aplikacji, która przewiduje diagnozy za pomocą CNN. Na rysunku 9 przedstawiono obraz kliniczny 45-letniego mężczyzny z włókniakiem skóry wykonany telefonem iPhone 11 Pro. Przewidywanie diagnozy za pomocą głębokiej sieci neuronowej przy powiększeniu 1× z odległości 20 cm, wskazujące czyraka jako dominującą diagnozę z prawdopodobieństwem 0,66, następnie zapalenie mieszków włosowych z prawdopodobieństwem 0,12, oraz torbiel naskórkową z prawdopodobieństwem 0,07. Przewidywanie diagnozy za pomocą głębokiej sieci neuronowej przy 2-krotnym powiększeniu z odległości 20 cm, pokazujące torbiel naskórkową jako dominującą diagnozę z prawdopodobieństwem 0,25, następnie rogowacenie słoneczne z prawdopodobieństwem 0,16, oraz steatocystoma multiplex z prawdopodobieństwem 0,11, zmieniając ocenę złośliwości i wyniki leczenia.

Innym przykładem może być tutaj zdjęcie kliniczne 4-letniego pacjenta płci męskiej ukąszonego przez kleszcza, wykonane telefonem iPhone 11 Pro. Przewidywanie diagnozy głębokiej splotowej sieci neuronowej przy powiększeniu 1× w odległości 20 cm wskazuje jako prawdopodobną diagnozę ziarniniaka pyogenego z prawdopodobieństwem 0,39, rozszerzone pory z prawdopodobieństwem równym 0,18 lub niebieskie znamię z prawdopodobieństwem 0,12.



Rysunek 9. Obraz kliniczny mężczyzny z włókniakiem skóry oraz rozpoznanie aplikacji [22]



Rysunek 10. 4-letni pacjent ukąszony przez kleszcza oraz diagnozy postawione przez aplikację [22]

Sztuczna inteligencja a ocena owrzodzeń

Odleżyna to owrzodzenie, które spowodowane jest uciskiem, rozwijające się u osób leżących od dłuższego czasu, na skutek długotrwałego ucisku skóry. Ostatnie badania w kierunku wykorzystania sztucznej inteligencji mają na celu przewidywanie wystąpienia odleżyn u różnych pacjentów oraz na bazie tego opracowywanie sposobów zapobiegania tego typu owrzodzeniom. Grupy naukowców badały nawet wykorzystanie map ciepła z mat przeciwoślepnowych w celu zidentyfikowania nieprawidłowej pozycji w łóżku, która może się przyczynić do powstawania owrzodzeń. Badania te mogą przełożyć się na realne narzędzia, które pomogą lekarzom w leczeniu odleżyn u pacjentów [2].

Ograniczenia w zastosowaniu AI w dermatologii

AI w dermatologii wciąż się rozwija i napotyka nowe wyzwania. Aby naprawdę poprawić opiekę nad pacjentem z jej użyciem, potrzebne są solidne i przejrzyste algorytmy sztucznej inteligencji.

Błędy w zbiorach danych szkoleniowych

Algorytmy sztucznej inteligencji uczą się poprzez identyfikowanie cech i wzorców obecnych w swoich danych szkoleniowych, które są przez nie wykorzystywane następnie między innymi do stawiania diagnozy. Obecność tak zwanych czynników zakłócających, takich jak fragmenty przedmiotów w tych bazach danych może doprowadzić do błędnego zdiagnozowania choroby na zdjęciu. Badania dowodzą, że sztuczna inteligencja częściej identyfikuje daną zmianę jako złośliwą, gdy leży obok zdjęcia samej zmiany znajduje się na przykład narzędzie chirurgiczne [23].

Aktualne zbiory danych szkoleniowych mogą spowodować, że widoczna będzie dysproporcja w efektywności działania algorytmu, zależna od przynależności pacjenta do danej rasy. W dermatologii większość modeli sztucznej inteligencji było trenowanych na skórze jasnej karnacji, co może prowadzić do tego, że AI będzie mieć większy problem ze zdiagnozowaniem choroby u osób ciemnoskórych lub o ciemniejszej karnacji. Dokładna i zróżnicowana reprezentacja danych w zbiorach szkoleniowych ma ogromne znaczenie dla tego, aby zapewnić prawidłowe wyniki w algorytmach AI [24].

Niska jakość zdjęć i obrazów

Niska jakość przesyłanych obrazów może prowadzić do błędnych interpretacji danych przez sztuczną inteligencję. Jakość zdjęć zależy od użytego urządzenia oraz od tego, czy wykonano je przy użyciu dermatoskopu, czy bez niego, co może powodować różnice w interpretacji wyników. Ponadto, proste manipulacje obrazem, takie jak obrót czy zmiana oświetlenia, również mogą negatywnie wpływać na analizę przez AI. Sytuacja ta podkreśla, jak istotne jest ustalenie precyzyjnych standardów dotyczących wykonywania i przetwarzania zdjęć przez sztuczną inteligencję [25]. Poza tym proste manipulacje obrazem, takie jak obrót czy zmiana oświetlenia również mogą mieć negatywny wpływ na interpretację wyników badania przez sztuczną inteligencję. Pokazuje to, jak ważne jest ustalenie sprecyzowanych standardów robienia zdjęć oraz ich przechwytywania przez AI [26].

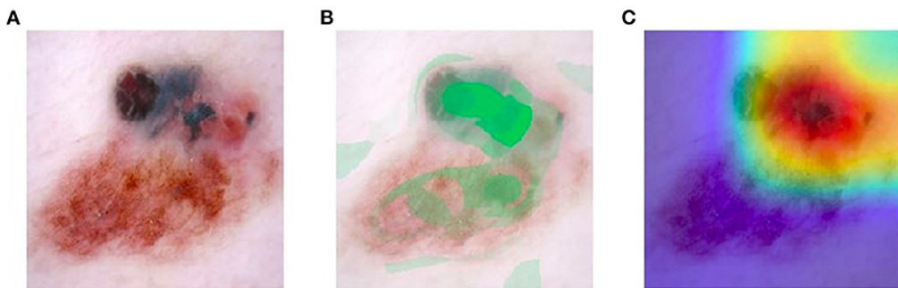
Potrzeba ciągłego uczenia sztucznej inteligencji

Ciągłe uczenie sztucznej inteligencji stanowi wyzwanie w zakresie niezawodności i wydajności urządzeń. Wskutek braku uważnego monitorowania tego procesu mogą wystąpić nieprzewidziane zmiany w dokładności i skuteczności stawiania diagnoz przez sztuczną inteligencję, co może mieć negatywny wpływ na dobór odpowiedniego sposobu leczenia pacjenta [27]. Istnieje również duża zmienność między obserwatorami wśród patomorfologów co sprawia, że szkolenie sztucznej inteligencji stanowi niemałe wyzwanie. Co więcej, obecne bazy danych są zdecydowanie niewystarczające, aby być podstawą do opracowania niezawodnego i kompleksowego narzędzia diagnostycznego dermatologicznego [28].

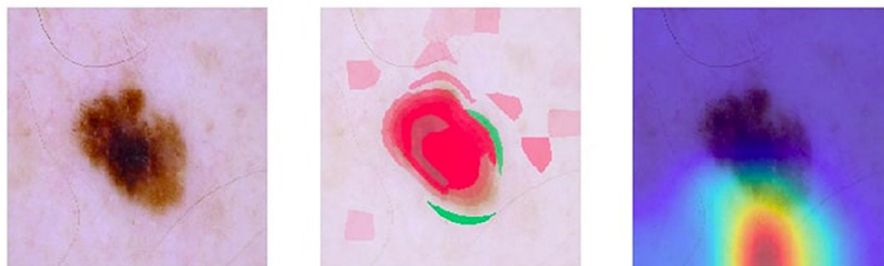
Obecnie sztuczna inteligencja jest w stanie rozpoznać kilka podstawowych schorzeń, natomiast należy pamiętać, że u pacjentów występują różne objawy kliniczne, czasami niespecyficzne dla danej choroby. AI jest przeszkolona w diagnozowaniu tylko jednej lub grupy określonych dermatoz, a czasami u pacjentów może występować więcej niż jedna dermatoz lub mogą mieć one niecharakterystyczne objawy, których sztuczna inteligencja nie została nauczona. Dlatego tak ważną rzeczą jest integracja informacji o pacjencie i jego danych obrazowych, aby AI mogła je dokładnie i kompleksowo przeanalizować i tym samym postawić trafną diagnozę [29].

AI a rola lekarza

Sztuczna inteligencja nie jest w stanie zastąpić komunikacji między lekarzem dermatologiem a pacjentem i nie jest w stanie zastąpić pacjentowi kompleksowej opieki. Ponadto, mechanizm działania AI został opisany jako “czarna skrzynka”, gdyż same algorytmy oraz zbiory szkoleniowe, na których się opiera, nie są dostępne do oceny przez stosujących je lekarzy. W rezultacie dermatolodzy mogą nie być w stanie zidentyfikować prostych błędów sztucznej inteligencji, co prowadzi do większej liczby fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych wyników oraz ogólnie zmniejszoną trafność [30]. W tym przypadku zapobiec temu mogą wizualne mapy objaśniające, które przypisują każdej funkcji obrazu poziom ważności, jaki wnosi ona do wyników algorytmu AI. Klinicyści mogą korzystać z wizualnych map objaśniających, aby zrozumieć, w jaki sposób algorytm AI doszedł do swoich wyników oraz ocenić ich jakość. Dzięki temu mogą one dostarczyć wgląd w potencjalne źródła błędów w algorytmach AI. Na przykład, jeśli algorytm przewidywał wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia czerniaka, ale wizualne mapy objaśniające wykazały, że obszar pigmentacji zmiany nie miał dużego znaczenia, lekarz może mieć wątpliwości co do dokładności przewidywania (rysunek 11. i 12.)



Rysunek 11. Wizualne obrazy objaśniające, w których algorytm AI prawidłowo sklasyfikował zmianę skórą jako czerniak (A) obraz oryginalny, (B) typ wizualnego objaśnienia, w którym kolor zielony wskazuje najważniejszy obszar mający wpływ na wynik AI, a kolor czerwony wskazuje obszar najmniej ważny (C) wizualny obraz objaśniający, gdzie kolor czerwony jest najważniejszym obszarem wpływającym na wynik AI, a kolor niebieski jest najmniej ważną częścią obrazu na wynik AI



Rysunek 12. Wizualne obrazy wyjaśniające, w których algorytm AI błędnie sklasyfikował zmianę skórą jako łagodną

Postawa dermatopatologów wobec sztucznej inteligencji

Polesie S. i inni w 2020 roku przeprowadzili anonimową ankietę internetową wśród dermatopatologów, w której okazało się, że są oni optymistami w tym, aby wdrożyć sztuczną inteligencję do pomocy w stawianiu diagnozy dermatologicznej, natomiast wyrazili również swoją opinię, że istnieje duża potrzeba edukacji w jej zakresie i jej zastosowania w dermatopatologii [32].

AI idealnie sprawdza się we wspomaganiu trudnych zadań, które są podatne na błędy ludzkie. Splotowe sieci neuronowe są przeszkolone do różnicowania rogowacenia łojotokowego od guzów keratynocytowych i znamion od czerniaków, zarówno pod względem kliniczno-dermatoskopowym, jak i histopatologicznym z czułością i swoistością porównywalną z dobrze wyszkolonymi dermatologami i dermatopatologami. Dlatego sztuczna inteligencja odgrywa integralną rolę w diagnostyce schorzeń dermatologicznych i zapewnia dermatologom nowe narzędzia przyspieszające pracę, zwiększające dokładność diagnostyczną i zmniejszające ryzyko popełnienia błędów [33].

Tabela 1 przedstawia porównanie pomiędzy diagnozami stawianymi przez AI i przez lekarzy, w oparciu o odpowiednie wyniki badań histopatologicznych. Porównuje ona czułość i specyficzność postawionych diagnoz oraz procent zalecanych wycięć danej zmiany skórnej przez 5 lekarzy dermatologów i 1 rezydenta oraz AI.

Excisions, Reviews, Statistical Tests	AI	Derm 1	Derm 2	Derm 3	Derm 5	Res
Excisions N (%) [*]	27 (32.5%)	28 (33.7%)	27 (32.5%)	39 (47.0%)	57 (68.7%)	24 (28.9%)
Reviews recommended	N/A	10 (12%)	1 (1%)	11 (13%)	15 (18%)	8 (10%)
Sensitivity	64.7%	52.9%	47%	76.5%	82.4%	47%
Specificity	75.76%	69.7%	71.2%	48.5%	31.8%	75.8%

Tabela 1. Porównanie jakości diagnoz postawionych przez AI oraz lekarzy dermatologów [34]

Wnioski

W ostatnich latach sztuczna inteligencja zyskała na znaczeniu. W dermatologii mogłaby stanowić niezwykle pomocne narzędzie, które pod warunkiem, że byłoby dobrze przeszkolone w zakresie prostej klasyfikacji binarnej w dermatopatologii i gdyby poprawiła się diagnostyka nieczerniakowych nowotworów skóry.

Dermatologia stwarza zarówno możliwości jak i wyzwania związane z wykorzystaniem sztucznej inteligencji. Choć AI nie jest jeszcze na tyle wysoko rozwinięta w tej dziedzinie medycyny, to jej potencjał w przyszłości prawdopodobnie stanie się kluczowym narzędziem pracy dermatologa, natomiast lekarz ten będzie musiał mieć szerszą wiedzę na temat sztucznej inteligencji.

Reasumując, sztuczna inteligencja w dermatologii może stanowić w przyszłości dużą część pracy lekarza i prawdopodobnie będzie służyć jako narzędzie wspomagające i przyspieszające postawienie diagnozy. Należy natomiast mieć na uwadze fakt, iż na razie jest ona w trakcie badań i nie może zastąpić pracy lekarza. Jej rozwój ma na celu wspomóc pracę dermatologa, natomiast nigdy całkowicie nie przejmie jego obowiązków, gdyż nigdy nie zastąpi ona kontaktu z drugim człowiekiem, który daje poczucie zaopiekowania pacjentowi.

Referencje

- [1] Kanjee Z, Crowe B, Rodman A. Accuracy of a Generative Artificial Intelligence Model in a Complex Diagnostic Challenge. *JAMA*. 2023;330(1):78-80. doi:10.1001/jama.2023.8288
- [2] Omiye JA, Gui H, Daneshjou R, Cai ZR, Muralidharan V. Principles, applications, and future of artificial intelligence in dermatology. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1278232. Published 2023 Oct 12. doi:10.3389/fmed.2023.1278232
- [3] Jartarkar SR. Artificial intelligence: Its role in dermatopathology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2023;89(4):549-552. doi:10.25259/IJDVL_725_2021
- [4] Coursera Staff. What Is Artificial Intelligence? Definition, Uses, and Types. Published 3 Apr 2024. Accessed 5 May 2024. <https://www.coursera.org/articles/what-is-artificial-intelligence>
- [5] Du-Harpur X, Watt FM, Luscombe NM, Lynch MD. What is AI? Applications of artificial intelligence to dermatology. *Br J Dermatol*. 2020;183(3):423-430. doi:10.1111/bjd.18880
- [6] Kufel J, Bargieł-Łączek K, Kocot S, et al. What Is Machine Learning, Artificial Neural Networks and Deep Learning?-Examples of Practical Applications in Medicine. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(15):2582. Published 2023 Aug 3. doi:10.3390/diagnostics13152582
- [7] Olsen TG, Jackson BH, Feeser TA, et al. Diagnostic Performance of Deep Learning Algorithms Applied to Three Common Diagnoses in Dermatopathology. *J Pathol Inform*. 2018;9:32. Published 2018 Sep 27. doi:10.4103/jpi.jpi_31_18
- [8] Hekler A, Utikal JS, Enk AH, et al. Pathologist-level classification of histopathological melanoma images with deep neural networks. *Eur J Cancer*. 2019;115:79-83. doi:10.1016/j.ejca.2019.04.021
- [9] Tschandl P, Rosendahl C, Kittler H. The HAM10000 dataset, a large collection of multi-source dermoscopic images of common pigmented skin lesions. *Sci Data*. 2018;5:180161. Published 2018 Aug 14. doi:10.1038/sdata.2018.161

- [10] Brinker TJ, Hekler A, Enk AH, et al. A convolutional neural network trained with dermoscopic images performed on par with 145 dermatologists in a clinical melanoma image classification task. *Eur J Cancer*. 2019;111:148-154. doi:10.1016/j.ejca.2019.02.005
- [11] De Logu F, Ugolini F, Maio V, et al. Recognition of Cutaneous Melanoma on Digitized Histopathological Slides via Artificial Intelligence Algorithm. *Front Oncol*. 2020;10:1559. Published 2020 Aug 20. doi:10.3389/fonc.2020.01559
- [12] Pangti R, Mathur J, Chouhan V, et al. A machine learning-based, decision support, mobile phone application for diagnosis of common dermatological diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):536-545. doi:10.1111/jdv.16967
- [13] Patel S, Wang JV, Motaparthy K, Lee JB. Artificial intelligence in dermatology for the clinician. *Clin Dermatol*. 2021;39(4):667-672. doi:10.1016/j.clindermatol.2021.03.012
- [14] Liu Z, Wang X, Ma Y, Lin Y, Wang G. Artificial intelligence in psoriasis: Where we are and where we are going. *Exp Dermatol*. 2023;32(11):1884-1899. doi:10.1111/exd.14938
- [15] Du AX, Ali Z, Ajeiyi KK, et al. Machine learning model for predicting outcomes of biologic therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(6):1364-1367. doi:10.1016/j.jaad.2022.12.046
- [16] Maulana A, Noviandy TR, Suhendra R, et al. Evaluation of atopic dermatitis severity using artificial intelligence. *Narra J*. 2023;3(3):e511. doi:10.52225/narra.v3i3.511
- [17] Gustafson E, Pacheco J, Wehbe F, Silverberg J, Thompson W. A Machine Learning Algorithm for Identifying Atopic Dermatitis in Adults from Electronic Health Records. *IEEE Int Conf Healthc Inform*. 2017;2017:83-90. doi:10.1109/ICHI.2017.31
- [18] Seité S, Khammari A, Benzaquen M, Moyal D, Dréno B. Development and accuracy of an artificial intelligence algorithm for acne grading from smartphone photographs. *Exp Dermatol*. 2019;28(11):1252-1257. doi:10.1111/exd.14022

- [19] Keser G, Bayrakdar İŞ, Pekiner FN, Çelik Ö, Orhan K. A deep learning algorithm for classification of oral lichen planus lesions from photographic images: A retrospective study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2023;124(1):101264. doi:10.1016/j.jormas.2022.08.007
- [20] Iqbal U, Hsu YE, Celi LA, Li YJ. Artificial intelligence in healthcare: Opportunities come with landmines. *BMJ Health Care Inform.* 2024;31(1):e101086. Published 2024 Jun 5. doi:10.1136/bmjhci-2024-101086
- [21] Butt S, Butt H, Gnanappiragasam D. Unintentional consequences of artificial intelligence in dermatology for patients with skin of colour. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(7):1333-1334. doi:10.1111/ced.14726
- [22] Liopyris, K., Gregoriou, S., Dias, J. et al. Artificial Intelligence in Dermatology: Challenges and Perspectives. *Dermatol Ther (Heidelb)* 12, 2637–2651 (2022). <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00833-8>
- [23] Winkler JK, Fink C, Toberer F, et al. Association Between Surgical Skin Markings in Dermoscopic Images and Diagnostic Performance of a Deep Learning Convolutional Neural Network for Melanoma Recognition. *JAMA Dermatol.* 2019;155(10):1135-1141. doi:10.1001/jamadermatol.2019.1735
- [24] Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Corrigendum: Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017;546(7660):686. doi:10.1038/nature22985
- [25] Collecchia G. Intelligenza artificiale e dermatologia [Artificial intelligence and dermatology.]. *Recenti Prog Med.* 2022;113(9):484-486. doi:10.1701/3865.38513
- [26] Jartarkar SR, Cockerell CJ, Patil A, et al. Artificial intelligence in Dermatopathology. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(4):1163-1167. doi:10.1111/jocd.15565
- [27] Wells A, Patel S, Lee JB, Motaparthy K. Artificial intelligence in dermatopathology: Diagnosis, education, and research. *J Cutan Pathol.* 2021;48(8):1061-1068. doi:10.1111/cup.13954
- [28] Burke OM, Gwillim EC. Integrating Artificial Intelligence-Based Mentorship Tools in Dermatology. *Acad Med.* 2024;99(6):e4. doi:10.1097/ACM.0000000000005705

- [29] Beltrami EJ, Brown AC, Salmon PJM, Leffell DJ, Ko JM, Grant-Kels JM. Artificial intelligence in the detection of skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(6):1336-1342. doi:10.1016/j.jaad.2022.08.028
- [30] Hauser K, Kurz A, Hagggenmüller S, et al. Explainable artificial intelligence in skin cancer recognition: A systematic review. *Eur J Cancer.* 2022;167:54-69. doi:10.1016/j.ejca.2022.02.025
- [31] Caffery LJ, Rotemberg V, Weber J, Soyer HP, Malvey J and Clunie D (2021) The Role of DICOM in Artificial Intelligence for Skin Disease. *Front. Med.* 7:619787. doi: 10.3389/fmed.2020.619787
- [32] Polesie S, Gillstedt M, Kittler H, et al. Attitudes towards artificial intelligence within dermatology: an international online survey. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):159-161. doi:10.1111/bjd.18875
- [33] Schlessinger DI, Chhor G, Gevaert O, Swetter SM, Ko J, Novoa RA. Artificial intelligence and dermatology: opportunities, challenges, and future directions. *Semin Cutan Med Surg.* 2019;38(1):E31-E37. Published 2019 Mar 1. doi:10.12788/j.sder.2019.
- [34] Crawford ME, Kamali K, Dorey RA, et al. Using Artificial Intelligence as a Melanoma Screening Tool in Self-Referred Patients. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* 2024;28(1):37-43. doi:10.1177/12034754231216967

ODPOWIEDZIALNOŚĆ KARNA LEKARZA I RATOWNIKA MEDYCZNEGO. NOWE ZAGADNIENIA ZWIĄZANE Z ROBOTYKĄ I SZTUCZNĄ INTELIGENCJĄ

Krzysztof Lewandowski

afiliacja

Abstrakt: Zawód lekarza i ratownika medycznego wiąże z ryzykiem szeregu zarzutów karnych. Problematyka powinna być regularnie dyskutowana, zwłaszcza, że zmiany technologiczne powodują nowe wyzwania formalno-prawne. Warto się zastanawiać nad rozwiązaniami nowatorskimi, szczególnymi, które powinny nadążać za zmianami i wyzwaniami współczesności. Kto będzie odpowiadał za niewłaściwe decyzje sztucznej inteligencji, która będzie wchodziła coraz bardziej w obszar medyczny albo za błędy robotów, które przecież już są powszechnie stosowane w ochronie zdrowia? Nie ulega wątpliwości, że AI stwarza i będzie stwarzać coraz więcej zagadnień w zakresie odpowiedzialności jej stosowania, także odpowiedzialności karnej. Wydaje się, że będą tu potrzebne precyzyjne, nowe regulacje. Być może jednak korzystniejsze będzie poruszanie się w obszarze już funkcjonujących przepisów i dotychczasowej doktryny. Parlament Europejski wnosi o wprowadzenie regulacji w zakresie cywilnym, podobnych do tych, które dotyczą użycia sił przyrody. Milczy na razie w zakresie odpowiedzialności karnej. Może również jak w przypadku prawa cywilnego warto sięgnąć do wypracowanych regulacji w tym zakresie, np. używania samochodów?

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, odpowiedzialność karna, lekarze, ratownicy medyczni

Abstract: The professions of doctors and paramedics are associated with the risk of numerous criminal charges. This issue should be regularly discussed, especially since technological changes pose new formal and legal challenges. It is worth considering innovative and specific solutions that should keep pace with contemporary changes and challenges. Who will be held accountable for the improper decisions of artificial intelligence, which will increasingly enter the medical field, or for the errors of robots that are already commonly used in healthcare? There is no doubt that AI creates and will continue to create more issues regarding the responsibility for its use, including

criminal liability. It seems that precise, new regulations will be needed here. However, it may be more beneficial to operate within the scope of existing regulations and established doctrine. The European Parliament is advocating for the introduction of regulations in the civil sphere, similar to those concerning the use of forces of nature. It remains silent for now on the issue of criminal liability. Perhaps, as with civil law, it is worth referring to the developed regulations in this area, such as those for the use of cars?

Keywords: artificial intelligence, criminal responsibility, physicians, paramedics

Wstęp

Zawód lekarza i ratownika medycznego wiąże z ryzykiem szeregu zarzutów karnych, takich jak narażenie na niebezpieczeństwo utraty życia albo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu połączone ze szczególnym obowiązkiem opieki (art. 160 kodeksu karnego), nieumyślne spowodowanie śmierci (art. 155 k.k.), spowodowanie uszczerbku na zdrowiu (art. 156 oraz 157 k.k.), nieudzielenie pomocy osobie znajdującej się w położeniu groźącym bezpośrednim niebezpieczeństwem utraty życia lub ciężkiego uszczerbku na zdrowiu będąc do udzielenia tejże pomocy zobowiązanym (art. 162 k.k.). Dochodzą do tego także i te, które wiążą się z wykonywaniem funkcji publicznych, a które mogą rodzić szereg wątpliwości interpretacyjnych.

Czy stan prawny w tym zakresie jest satysfakcjonujący? Z pewnością powinien być regularnie dyskutowany, zwłaszcza, że zmiany technologiczne powodują nowe wyzwania formalno-prawne. Warto się zastanawiać nad rozwiązaniami nowatorskimi, szczególnymi, które powinny nadążać za zmianami i wyzwaniami współczesności. Kto będzie odpowiadał za niewłaściwe decyzje sztucznej inteligencji, która będzie wchodziła coraz bardziej w obszar medyczny albo za błędy robotów, które przecież już są powszechnie stosowane w ochronie zdrowia.

Aktualny stan prawny

Rozważania warto rozpocząć od omówienia stanu obecnego, zwracając też uwagę na szereg kłopotów interpretacyjnych, które wypracowane orzecznictwo w zasadzie już rozwiązało. Dłuższe funkcjonowanie przepisu prawa powoduje, że praktyka, także sądowa wątpliwości ogranicza, a nowatorstwo w tej dziedzinie zawsze będzie prowadziło do mnożenia się wątpliwości, co jest argumentem za powstrzymaniem się od zmian. Z drugiej strony zmieniająca się rzeczywistość

technologiczna zmusza do formułowania nowych, nowatorskich rozwiązań, które z pewnością będą nastroczały zarówno tym, którzy stosują prawo, jak i tym, którzy je egzekwują szereg wątpliwości.

Sztuczna inteligencja początkowo była tylko rozmową z maszyną, w eksperymencie z 1950 roku [1]. Z czasem zaczęła być używana coraz bardziej praktycznie i miała rozbudowywane możliwości podejmowania samodzielnych decyzji. Dla potrzeb tej pracy użyjmy jednej z definicji. Sztuczna inteligencja (ang. *artificial intelligence*, AI) to dział informatyki zajmujący się konstruowaniem maszyn i algorytmów, których działanie posiada znamiona inteligencji, czyli zdolności do samodzielnego przystosowywania się do zmiennych warunków, podejmowania skomplikowanych decyzji, uczenia się, rozumowania abstrakcyjnego [2].

W polskim ustawodawstwie nie istnieją regulację prawne odnoszące się do odpowiedzialności za błąd w sztuce lekarskiej w kontekście wykorzystania sztucznej inteligencji. Aby można było uznać, że odpowiedzialność lekarza i stwierdzić jego winę musi wystąpić tzw. „błąd lekarski”, czyli wystąpienie skutku w postaci śmierci pacjenta, ciężkiego, średniego lub lekkiego uszczerbku na zdrowiu albo narażenie pacjenta na niebezpieczeństwo utraty życia lub wystąpienia ciężkiego uszczerbku na zdrowiu, skutek musi być możliwy do przypisania lekarzowi, musi istnieć związek przyczynowy między skutkiem, a czynem lekarza, jego działania można uznać za sprzeczne z *lege artis*, czy ze sztuką lekarską. A zatem musi wystąpić błąd, ale nie błąd sztucznej inteligencji, a błąd lekarza, no i musi wystąpić skutek. Jako przykład można podać spowodowania skutku w postaci śmierci pacjenta. Jeśli błąd wystąpił po stronie systemu AI, lekarzowi nie można przypisać sprawstwa. Lekarzowi można przypisać skutek w postaci śmierci pacjenta, jeśli wiedział on o pomyłce systemu, lub jego awarii, a mimo to kontynuował zabieg. Podobny pogląd przyjmuje się w odniesieniu do niezachowania przez lekarza zasad wiedzy i sztuki lekarskiej. Wówczas, gdy lekarz postąpi wbrew zasadom *lege artis* można przypisać mu skutek w postaci śmierci pacjenta, mimo że błąd wystąpił po stronie AI.

Ważne jest rozstrzygnięcie, kto faktycznie podejmuje decyzje. Często uznaje się, że cały czas człowiek, który tylko wykorzystuje określone narzędzia [3]. Wraz z postępowaniem wykorzystywania AI będzie to teza coraz trudniejsza do uzasadnienia. Proces decyzyjny będzie się w wielu przypadkach przesuwiał w stronę maszyn, a w wielu przypadkach rola lekarza ograniczy się do zera.

Trudno przypisać lekarzowi winę, gdy nastąpiła awaria urządzenia, która spowodowała śmierć lub uszczerbek na zdrowiu pacjenta. Lekarz jest odpowiedzialny nie tylko za własne działania, ale także za działania innych osób znajdujących się

na sali operacyjnej. Trudno jednak uznać, że odpowiada on także za sprawne funkcjonowanie urzędzeń, w tym urzędzeń informatycznych.

Można się zastanawiać, czy wówczas zarzutu nie można postawić twórcą danego systemu AI lub osobie, która wprowadziła dany system na rynek. Podsumowując, tematyka przypisania odpowiedzialności za błąd w sztuce lekarskiej w kontekście AI jest niezwykle skomplikowana.

Sztuczna inteligencja w medycynie może mieć następujące zastosowania:

- Usprawnienie diagnostyki i wsparcie personelu w podejmowaniu decyzji klinicznych.
- Zapewnienie oszczędności czasu profesjonalistom medycznym.
- Wsparcie prowadzenia badań klinicznych i prac badawczo-rozwojowych.
- Umożliwienie szybszego wykrywania zagrożeń epidemicznych.
- Porządkowanie dokumentacji medycznej.
- Modelowanie i przewidywanie odpowiedzi na leczenie [4],
- Analizowanie głosu, mowy, co może być przydatne np. we wczesnym wykrywaniu chorób neurodegeneracyjnych,
- Obrazowanie (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, RTG) oraz na podstawie tych badań diagnozowanie np. ognisk nowotworowych czy udarów.

Dyrektywa unijna wzywająca państwa do zmiany prawa

W polskim systemie prawa problematyka odpowiedzialności za stosowanie AI nie jest regulowana. W grudniu 2023 roku Parlament Europejski przyjął jednak rozporządzenie w sprawie, która reguluje wiele kwestii. Najbardziej zaawansowane modele sztucznej inteligencji ogólnego przeznaczenia, które mogą stwarzać ryzyko systemowe, będą musiały spełniać dodatkowe wymagania. Operatorzy AI będą musieli między innymi przeprowadzać oceny modeli, oceniać i ograniczać ryzyko systemowe i zgłaszać incydenty [5].

Dyrektywa koncentruje się na zagadnieniach cywilnych, to jest określeniu zasad odpowiedzialności za działania sztucznej inteligencji, np. w przypadku szkód powstałych w wyniku losowych zdarzeń czy incydentów między podmiotami, których nie wiązała umowa. Przykładem może być odpowiedzialność za wypadek spowodowany przez autonomiczny pojazd, ale także autonomicznie generowania indywidualnie dobranych leków, który może spowodować uszczerbek na zdrowiu.

Zgodnie z komunikatami prasowymi Komisji Europejskiej, a także treścią samego projektu, celem Dyrektywy ws. odpowiedzialności AI jest:

- ustanowienie jednolitych przepisów dotyczących dostępu do informacji i zmniejszenia ciężaru dowodu w odniesieniu do szkód spowodowanych przez systemy AI;
- ustanowienie szerszej ochrony poszkodowanych (zarówno osób fizycznych, jak i przedsiębiorstw) przez działalność AI;
- wsparcie właściwego funkcjonowania rynku wewnętrznego poprzez harmonizację niektórych przepisów krajowych dotyczących pozaumownej odpowiedzialności na zasadzie winy.

Dyrektywa rozstrzyga najważniejszą kwestię, zasady odpowiedzialności. Wprowadza domniemanie, które przewiduje istnienie związku przyczynowego między niedopełnieniem obowiązku dochowania należytej staranności przez osobę, od której domaga się odszkodowania, a wynikiem uzyskanym przez system AI (efektem jego działania) lub faktem nieuzyskania przez taki system wyniku, który doprowadził do powstania szkody. Chce zatem wprowadzić podobne regulacje do tych, które funkcjonują w naszym systemie cywilnym – odpowiedzialności na zasadzie ryzyka za np. używanie pojazdów mechanicznych. To ten, kto wykorzystywał AI będzie musiał wykazać, że np. szkoda wynikła z wyłącznej winy osoby trzeciej albo działania siły wyższej [6]. Zasady cywilnej odpowiedzialności nie przekładają się na karne, które uregulowane są zupełnie inaczej. Zresztą sama dyrektywa wprost wyłącza swoje zastosowanie do problematyki karnej, co świadczy o tym, że jest ona dużo bardziej złożona i wymaga dodatkowych badań i analiz. W procedurze karnej koncentrujemy się na: czynie, skutku, związku przyczynowym między czynem, a skutkiem, winie. Nie stosujemy tu także żadnych domniemań, jak w prawie cywilnym. Winę trzeba wykazać. Trudno to jednak zrobić, gdy np. nastąpiła awaria urządzenia, która spowodowała śmierć lub uszczerbek na zdrowiu pacjenta. Lekarz jest wprawdzie odpowiedzialny jako kierownik operacji, nie tylko za własne działania, ale także za działania innych osób znajdujących się na sali operacyjnej. Trudno jednak uznać, że odpowiada także za sprawne funkcjonowanie urządzeń, w tym urządzeń informatycznych.

Można się zastanawiać, czy wówczas zarzutu karnego nie można postawić twórcom danego systemu AI lub osobie, która wprowadziła dany system na rynek.

Przestępstwa, które mogą zostać popełnione w związku z wykonywaniem czynności medycznych

Omawiając odpowiedzialność karną lekarzy i ratowników medycznych można ją podzielić na:

- urzędniczą
- pozostałą.

Zarówno lekarz, jak i ratownik medyczny korzystają ze szczególnej ochrony jaka przysługuje funkcjonariuszowi publicznemu, co wynika wprost z przepisów. Oczywiście to rozwiązanie jest dla nich korzystne i wspiera w przeprowadzaniu czynności, zwłaszcza wobec agresywnych i nie zawsze miłych pacjentów i uczestników różnych zdarzeń medycznych. Rodzi jednak pytanie, czy to oznacza, że równocześnie powinni być oni traktowani jako funkcjonariusze publiczni, a zatem podlegać odpowiedzialności karnej za tzw. przestępstwa urzędnicze, a więc np. przekroczenie uprawnień, niedopełnienie obowiązku, łapownictwo, podawanie się za funkcjonariusza publicznego. W obszarze służby zdrowia często mamy też do czynienia z tzw. płatną protekcją, a więc obietnicą załatwienia określonych świadczeń, miejsca w szpitalu, czy lepszego terminu wizyty. Czy wypełnia to znamiona art. 230 kodeksu karnego, czy też nie podlega kryminalizacji?

W przepisach użyto trzech określeń i każdy z nich niesie inne skutki prawne, acz za każdym razem szereg wątpliwości interpretacyjnych:

- przysługiwanie ochrony prawnej należnej funkcjonariuszowi publicznemu,
- funkcjonariusz publiczny,
- pełnienie funkcji publicznej.

Pierwsze z nich nie budzi wątpliwości, acz może wpływać na interpretację drugiego. Tu jednoznacznie podkreśla się zarówno w doktrynie, jak i orzecznictwie, że to różne określenia.

Kłopot interpretacyjny był w związku z określaniem i zdefiniowaniem funkcjonariusza publicznego w art. Kodeksu karnego, w którym w art. 115 § 3 pkt. 6 zaliczono do tej kategorii osoby zajmujące kierownicze stanowisko w „innej instytucji państwowej”. Czy są nimi publiczne zakłady opieki zdrowotnej, których organem założycielskim jest np. powiat, czy gmina [7]?

Zwrócić uwagę należy, że w tym zakresie nastąpiła istotna zmiana przepisu w stosunku do poprzedniego kodeksu karnego. Tam użyto określenia "jednostka

organizacyjna", które zostało zmieniona na "instytucja". Należy uznać, że to celowy zabieg ustawodawcy, który chciał ograniczyć krąg podmiotowy przestępstw urzędniczych. Uznaje się więc obecnie, że ograniczenie to polega na wyłączeniu z tego zakresu wyodrębnionych struktura państwowych czy samorządowych, których zadaniem nie jest podejmowanie decyzji władczych, w tym administracyjnych, ale pełnienie innych funkcji o charakterze gospodarczym, czy usługowym, np. medycznych [8]. Uznaje się więc, że szpital nie jest "inną instytucją państwową" w rozumieniu art. 115 § 13 pkt 6 k.k., a osoby zajmujące w nim stanowiska kierownicze nie są funkcjonariuszami publicznymi⁹. Tym samym lekarz i ratownik medyczny nie jest zagrożony popełnieniem typowych przestępstw urzędniczych, których podmiotem może być wyłącznie funkcjonariusz publiczny.

Specyficzna jest natomiast konstrukcja przestępstwa łapownictwa. Tu podmiotem nie jest funkcjonariusz publiczny, a osoba, która pełni funkcję publiczną – art. 228 k.k. Czy jest nią lekarz lub ratownik medyczny świadczący pomoc medyczną za środki publiczne? Tu jednoznacznie wypowiedział się Sąd Najwyższy. Pełnienie funkcji publicznej, o której mowa w art. 228 § 1 k.k., obejmuje czynności ordynatora w publicznym zespole opieki zdrowotnej, zarówno związane z administrowaniem, jak i udzielaniem świadczeń zdrowotnych wymienionych w art. 2 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza (Dz. U. z 1997 r. Nr 28, poz. 152 ze zm.) oraz w art. 3 ustawy z dnia 30 sierpnia 1991 r. o zakładach opieki zdrowotnej (Dz. U. Nr 91, poz. 408 ze zm.) - finansowanych ze środków publicznych [10]. I dotyczy to także lekarzy w niepublicznych zakładach opieki zdrowotnej, jeśli świadczą usługi w ramach kontraktu z Narodowym Funduszem Zdrowia. Wyraźnie podkreślił to Sąd Najwyższy w swoim postanowieniu. „Świadczenia zdrowotne finansowane ze środków publicznych mogą być także udzielane w niepublicznych zakładach opieki zdrowotnej, to również i w tym wypadku lekarz zatrudniony w takim zakładzie, który wykonuje czynności zawodowe wymienione w art. 2 ustawy o zawodzie lekarza, jest w tym zakresie osobą pełniącą funkcję publiczną, o jakiej mowa w art. 228 k.k. Decydujące znaczenie dla uznania udzielania świadczeń zdrowotnych za mieszczące się w pojęciu pełnienia funkcji publicznej ma bowiem nie to, w jakim zakładzie opieki zdrowotnej są one wykonywane, tj. czy w publicznym zakładzie opieki zdrowotnej, czy też niepublicznym zakładzie opieki zdrowotnej, lecz to, czy są one wykonywane w ramach przysługujących osobie uprawnionej (pacjentowi) świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych” [10].

Wątpliwości interpretacyjne dotyczyły tego, czy przestępstwo to można popełnić wyłącznie realizując zadania o charakterze administracyjnym,

np. wydawanie zaświadczeń L4, czy też wszystkie, a zwłaszcza lecznicze realizowane ze środków publicznych.

Jak zauważono w uchwale Sądu Najwyższego udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej jest wypełnianiem przez instytucje państwowe i samorządowe nałożonego na nie obowiązku o charakterze publicznym. Obowiązek ten wypełniany jest za pośrednictwem zakładów opieki zdrowotnej, które, powołane są do leczenia obywateli, co stanowi pełnienie funkcji publicznej w rozumieniu art. 228 k.k. i nie ogranicza się do czynności administracyjnych, władczych i decyzyjnych związanych z zarządzaniem [10].

Tak więc w przypadku przestępstw urzędniczych lekarz i ratownik medyczny należy do kręgu podmiotów przestępstw tylko w przypadku tzw. łapownictwa, określonego w art. 228 k.k.

Mylnie sądzi się, że tzw. dowody wdzięczności wręczone po wykonanym zabiegu nie wypełniają znamion tego przestępstwa. W orzecznictwie wielokrotnie to podkreślano. Przekazanie korzyści może nastąpić w związku z załatwieniem konkretnej sprawy (przed jej załatwieniem, w czasie jej załatwiania lub po jej załatwieniu), ale może być też tak, że osoba przysparzająca korzyść nie konkretyzuje czynności urzędowych, na których jej zależy. Wręcza korzyść w nadziei, że gdy czynności takie będą podejmowane "życzliwie doń ustosunkowany" funkcjonariusz publiczny da temu wyraz [11]. Nie jest zatem potrzebne konkretyzowanie, za co wręcza się łapówkę czy to w formie gotówki, czy prezentu.

Czasem lekarze lub inne osoby zatrudnione w placówkach służby zdrowia stwierdzają: „ale ja nie wykonywałem tego zabiegu”, albo „ale nie miałam wpływu na to czy ten zabieg będzie wykonany”, czy też „ten zabieg i tak byłby wykonany”. Nie są to żadne okoliczności wyłączające bezprawność przestępstwa łapownictwa. Dla ustalenia w konkretnym przypadku czy korzyść pozostaje w związku z pełnieniem funkcji publicznej trzeba rozważyć, czy korzyść zostałaby udzielona, gdyby sprawca takiej funkcji nie pełnił. Nie musi to być zatem związek z konkretną czynnością, ale z całokształtem urzędowania, z zespołem czynności należących do sprawowanej przez daną osobę funkcji publicznej, które może ona podejmować lub od nich się powstrzymywać. Dla uznania, że przyjęcie korzyści majątkowej w związku z pełnioną funkcją publiczną wystarczające jest, że pełniący ją może wpływać na końcowy efekt załatwienia sprawy, a czynność służbowa stanowiąca okazję do przyjęcia korzyści choćby w części należy do kompetencji sprawcy [12]. Podkreślmy, wystarczy, że ktoś może wpływać, a nie że wpływa, albo nawet to, że wręczający jest przekonany, że ten komu wręcza może wpływać.

W art. 228 § 4 k.k. użyto sformułowania „uzależnia wykonanie czynności służbowej”. Należy przez to rozumieć nie tylko dokonanie czynności służbowej, ale także każde zachowanie mające wpływ na przebieg tej czynności, czyli jej spowolnienie, przyspieszenie czy zaniechanie jej podjęcia. Nie jest tu także potrzebne, by sprawca żądał korzyści dla siebie. Wypełnia znamię tego przestępstwa prośba o wpłacenie środków np. na fundację. Nieistotny jest także cel, na jaki sprawca chce, by przeznaczono środki.

No i pojawia się problem „butelki” wręczonej lekarzowi po zabiegu. Niestety nie ma tu wątpliwości, że jej przyjęcie wypełnia wszystkie przesłanki opisane w art. 228 k.k.! Oczywiście burzy się w nas poczucie sprawiedliwości, że jak można ukarać lekarza za coś, co jest przyjęte w zwyczaju i niczego zdołnego nikt tu nie miał na myśli. Głowił się nad tym także Sąd Najwyższy, uznając ostatecznie, że choć czyn ten wypełnia znamiona przestępstwa łapownictwa, to jednak jego społeczna szkodliwość społeczna jest znikoma i uniewinnił oskarżonego. Czy jest znikoma? Niestety prowadzi do rozpijania lekarzy, a z tym akurat bym polemizował.

Sąd Najwyższy określił to tak: „Podkreślenia wymaga na koniec także to, że przyjęta wykładnia nie może prowadzić do rozszerzenia penalizacji, np. w odniesieniu do osób wręczających korzyści majątkowe z wdzięczności za efekty leczenia, osobom „pełniącym funkcje publiczne” (art. 229 k.k.), jeżeli zachowanie takie mieściłoby się w granicach zwyczaju, jako okoliczności wyłączającej bezprawność czynu (pozaustawowy kontratyp) [10].

Łapownictwo najczęściej odbywa się w „cztery oczy” i pozostaje pytanie jak je udowodnić. Podkreślić trzeba, że nagranie dokonane przez pacjenta zostanie dopuszczone jako dowód w sprawie i nie ma ono charakteru bezprawnego. O bezprawności utrwalania dźwięku i obrazu możemy mówić wyłącznie w przypadku służb państwowych na które nałożono szereg obowiązków i procedur przed rozpoczęciem takich czynności. Bezprawne będzie upublicznienia takich rozmów, ale już nie wykorzystanie ich w toczącym się postępowaniu karnym.

Sąd Najwyższy doprecyzował, że dopuszczalne jest w postępowaniu karnym przeprowadzenie dowodu z nagrania rozmowy utrwalonej, nawet potajemnie, przez jednego z jej uczestników. I dodał, że ocenę takiego dowodu powinna cechować szczególna wnikliwość, zwłaszcza gdy nagranie nie ma charakteru przypadkowego, a jest dokonywane celowo. Wówczas utrwalone w taki sposób wypowiedzi powinny być oceniane - z wykorzystaniem kryteriów określonych w art. 7 k.p.k. - pod kątem ewentualnych prowokacji lub sugestii stosowanych

w toku rozmowy przez nagrywającego, a ocena taka powinna też uwzględniać stan, w jakim znajdował się nieświadomy nagrywany rozmówca [13].

Z rozważań tych wynika, że w obszarze przestępstw urzędniczych nie zachodzą żadne nowe wyzwania prawno-karne dotyczące lekarzy czy ratowników medycznych. Mieć ono może znaczenie wyłącznie w przypadku klasycznego przestępstwa urzędniczego – niedopełniania obowiązków czy przekroczenia uprawnień, np. gdy sztuczna inteligencja sugeruje określone rozwiązania, które faktycznie sprzeczne jest z prawem, te zaś lekarzy i ratowników medycznych nie dotyczą.

Dużo bardziej skomplikowane są zagadnienia przestępstw przeciwko życiu u zdrowiu, z którymi lekarze i ratownicy medyczni mają dużo częściej do czynienia.

Najczęstszym zarzutem będzie tu nieumyślne narażenie na niebezpieczeństwo połączonym ze szczególnym obowiązkiem opieki, co skutkuje kwalifikacją prawną z art. 160 § 2 w zw. z § 3 k.k. Art. 160 k.k. § 1 zawiera natomiast regulacje, że kto naraża człowieka na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia albo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu podlega karze pozbawienia wolności do lat 3, przy czym jeżeli na sprawcy ciąży obowiązek opieki nad osobą narażoną na niebezpieczeństwo, podlega on karze pozbawienia wolności od 3 miesięcy do lat 5 (§2). Nieumyślne narażenie zagrożone jest karą grzywny, ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do roku (§ 3).

Lekarze i ratownicy medyczni odpowiadają także za nieumyślne spowodowanie śmierci (art. 155 k.k.) bądź za spowodowanie uszczerbku na zdrowiu (art. 156 oraz 157 k.k.). Inną sytuację, zagrożoną zarzutem karnym jest nieudzielenie pomocy osobie znajdującej się w położeniu grożącym bezpośrednim niebezpieczeństwem utraty życia lub ciężkiego uszczerbku na zdrowiu będąc do udzielenia tejże pomocy zobowiązanym (art. 162 k.k.)

A rozwiązań informatycznych, które wpływają na procesy leczenia jest coraz więcej. W diagnostyce informatyka była wykorzystywana już pod koniec lat. 50 XX wieku przez R. S. Ledleya oraz L. B. Lusteda. Amerykanie używali *Digital Electronic Computers in Biomedical Science*. Objawy zgłaszane przez pacjentów system przyporządkowywał objawom poszczególnych schorzeń z bazy danych. Dziś system został już znacznie usprawniony i zmodyfikowany. Wskazuje on także współlistniejące schorzenia przy danej jednostce chorobowej. Badania potwierdziły jego skuteczność.

Coraz powszechniejsze, także w Polsce jest wykorzystywanie robotów chirurgicznych, np. da Vinci. Proces operacji jest wprawdzie nadzorowany przez

lekarza, który jedynie zatwierdza decyzje systemu. Ma on możliwość w każdej chwili przejąć całkowitą kontrolę nad działaniem systemu i sterować nim. Około 96 procent zabiegów przeprowadzonych przez robota da Vinci zakończyło się sukcesem. A co z tymi 4%? Pomimo dostrzegalnych trudności uważa się, że sztuczna inteligencja będzie przyszłością medycyny [14,15].

Rozważyć należy dwie sytuacje:

- wykorzystanie AI jest eksperymentem medycznym,
- wykorzystanie AI jest standardową procedurą medyczną.

W pierwszym przypadku zastosowanie ma art. 27 kodeksu karnego, który wyłącza w tym przypadku odpowiedzialność karną. To zagadnienie zostało dość precyzyjnie opisane w literaturze i chyba także w tym aspekcie nie będzie budziło wątpliwości [16].

Trzeba spełnić szereg warunków:

- określić cel działania,
- musi być istotność spodziewanej korzyści,
- zasadność stosowania w obliczu posiadanej aktualnie wiedzy,
- celowość działania w świetle aktualnej wiedzy medycznej,
- przeprowadzenie eksperymentu *lege artis*,
- poinformowanie pacjenta o eksperymencie i uzyskanie jego zgody [17].

Dużo bardziej złożona będzie odpowiedzialność karna w przypadku standardowych działań wykorzystujących AI.

Tu warto zwrócić uwagę, że przestępstwo można popełnić także nieumyślnie, co wprost uregulowano np. w art. 155 k.k. – nieumyślne spowodowanie śmierci. I na tej nieumyślności się skoncentrujemy, bo problematyka umyślności jest tu chyba prostsza do rozstrzygnięcia.

Zacznijmy od przykładów. System dokonał w krótkim czasie analizy ogromnej ilości danych i na ich podstawie lekarz wydał błędną diagnozę onkologiczną. Już jest możliwe w patomorfologii, by sztuczna inteligencja automatycznie wykryła markery chorobowe i sklasyfikowała rodzaje nowotworów [18], co jest kluczowe w procesie decyzyjnym dotyczącym leczenia. Kto będzie odpowiadał za jej błąd, który może spowodować np. śmierć pacjenta? Jak lekarz ma zweryfikować poprawność diagnozy? Czy powinien równoległe prowadzić tradycyjną procedurę i tą z wykorzystaniem AI, a następnie dokonać oceny?

Kluczowe będzie tu przypisanie winy. Zgodnie z art. 9 § 2 kodeksu karnego czyn zabroniony popełniony jest nieumyślnie, jeżeli sprawca nie mając zamiaru

jego popełnienia, popełnia go jednak na skutek niezachowania ostrożności wymaganej w danych okolicznościach, mimo że możliwość popełnienia tego czynu przewidywał albo mógł przewidzieć. Dopracowując: popełnienie czynu było obiektywnie przewidywalne [19].

Analizować należy, czy lekarz zachował ostrożność wymaganą w danych okolicznościach. Co nimi będzie? Pewnie stosowanie procedur wymaganych w danej sytuacji [20]. Staje się jasne, że to właśnie precyzyjne określenie procedur będzie kluczem do możliwości uznania lub nie winy nieumyślnej lekarza.

Trzeba jednak mieć także na uwadze orzecznictwo sądowe w tej materii. Jak to określił Sąd Najwyższy możliwość przewidywania jako element niedbalstwa o charakterze subiektywnym powinna być oceniana w na tle cech osobowych konkretnego człowieka, działającego w określonej sytuacji. Zgodnie z kodeksową zasadą indywidualizacji odpowiedzialności karnej ustalenie owej możliwości przewidywania jest zależne od indywidualnych cech sprawy, np. jego doświadczenia życiowego oraz od funkcjonowania jego procesu skojarzeń. Jeżeli zatem w chwili czynu istniały szczególne okoliczności mogące umożliwić – na tle osobowości sprawy – wywołanie wymaganych w danej chwili skojarzeń w sferze psychiki sprawy, to można przyjąć, że sprawca mógł przewidzieć skutek swego przestępczego zachowania [21]. Czyli nawet pomimo stosowania procedur można w określonej sytuacji przypisać lekarzowi winę.

Oczywiście w przypadku śmierci pacjenta rodzi się także szereg innych pytań. Komu przypisać winę? Jeśli wykaże się błędy programowe to rodzi to całą lawinę pytań prawnokarnych.

Podsumowanie i postulat zmiany prawa

Nie ulega wątpliwości, że AI stwarza i będzie stwarzać coraz więcej zagadnień w zakresie odpowiedzialności jej stosowania, także odpowiedzialności karnej. Wydaje się, że będą tu potrzebne precyzyjne, nowe regulacje. Być może jednak korzystniejsze będzie poruszanie się w obszarze już funkcjonujących przepisów i dotychczasowej doktryny. Tak jak słusznie Parlament Europejski wnosi o wprowadzenie regulacji w zakresie cywilnym, podobnych do tych, które dotyczą użycia sił przyrody, tak w przypadku prawa karnego pozostał bierny. I może ma rację. A może również jak w przypadku prawa cywilnego warto sięgnąć do wypracowanych regulacji w zakresie używania samochodów. Na podstawie art. 177 kodeksu karnego kryminalizacji podlega naruszenie zasad bezpieczeństwa w ruchu lądowym. Być może należy właśnie precyzyjnie określić zasady stosowania AI

i objąć kryminalizacją już same ich naruszenie, niezależnie od skutku, zwłaszcza, że w przypadku procesów leczniczych może to przecież prowadzić do śmierci czy uszczerbku na zdrowiu.

Referencje

- [1] Koch C, Tononi G. Test na świadomość. *Świat Nauki*. 2011;7(239):32-35.
- [2] Sztuczna inteligencja. <http://portalwiedzy.onet.pl/>
- [3] Warszawska Akademia Medyczna i sztuczna inteligencja w medycynie. *Dziennik Trybuna*. Accessed 20.07.2024, <https://trybuna.info/polska/warszawska-akademia-medyczna-sztuczna-inteligencja-w-medycynie/>
- [4] Bruski M. Sztuczna inteligencja (AI) we współczesnej medycynie. *Comarch Healthcare*. Accessed 20.07.2022, <https://www.comarch.pl/healthcare/artykuly-comarch-healthcare/sztuczna-inteligencja-ai-we-wspolczesnej-medycynie/>
- [5] Akt w sprawie sztucznej inteligencji – posłowie przyjmują przełomowe przepisy. *Aktualności. Parlament Europejski*. Accessed 20.07.2024, <https://www.europarl.europa.eu/news/pl/press-room/20240308IPR19015/akt-w-sprawie-sztucznej-inteligencji-poslowie-przyjmujaja-przelomowe-przepisy>
- [6] Art. 435, Ustawa z dnia 23 kwietnia 1964 r. - Kodeks cywilny.
- [7] Kallaus Z. Przepisy przeciwko działalności instytucji samorządu terytorialnego. *Nowa kodyfikacja karna, krótkie komentarze*. 1998.
- [8] Górniok O. Z problematyki przestępstw przeciwko działalności instytucji państwowych i samorządu terytorialnego. *Prok i Pr*. 2000;5:12.
- [9] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Krakowie w postanowieniu z dnia 3 lutego 2000 r., II AKz 2/00, KZS 2000, z. 2, poz. 21.
- [10] Uchwała Sądu Najwyższego 7 sędziów z dnia 20 czerwca 2001 r. I KZP 5/01.
- [11] wyrok SN z dnia 30 listopada 2016 r., sygn. akt: IV KK 230/16, LEX 2166389, wyrok SA w Poznaniu z dnia 30 października 2012 r., sygn. akt: XVI K 50/10, LEX 1237531.
- [12] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 6 lutego 2017 r., WA 16/16.

- [13] Postanowienie Sądu Najwyższego z dnia 20 października 2016 r. III KK 127/16.
- [14] Sztuczna inteligencja: szanse i zagrożenia | Tematy | Parlament Europejski (europa.eu).
- [15] Naukowcy z Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszcy sprawdzili, czy sztuczna inteligencja ma szansę zastąpić lekarzy. Wyniki badania nie pozostawiają wątpliwości. Accessed 20.07.2024, <https://www.termedia.pl/poz/Sztuczna-inteligencja-moze-za-stapic-lekarzy-,55991.html>
- [16] R. K. Zbieg kontratyapu dozwolonego eksperymentu z innymi okolicznościami wyłączającymi bezprawność. PiP. 2002;11:45.
- [17] Górniok O, Marek B, Marian F, et al. Kodeks Karny. Komentarz. 2005:84.
- [18] Piotrowski A. Sztuczna inteligencja w medycynie: gdzie AI już się stosuje, gdzie jeszcze może być wdrożona? Accessed 20.07.2024, <https://www.medme.pl/artykuly/sztuczna-inteligencja-w-medycynie>
- [19] Buchała K, Zoll A. Komentarz do kodeksu karnego. 1998:101.
- [20] Procedury medyczne. Naczelna Izba Lekarska. Accessed 20.07.2024, <https://nil.org.pl/dla-lekarzy/dla-stomatologow/moja-praktyka/2297-procedury-medyczne>
- [21] Wyrok Sądu Najwyższego z 1976 roku, Rw 16/76, OSNKW 1976, nr 4-5, poz. 63.

SZCZEPIONKI MRNA W LECZENIU COVID-19 ORAZ NADZIEJĄ NOWEJ ERY LECZENIA NOWOTWORÓW

Kacper Jaros, Kaja Hanys, Jadwiga Hartman, Aleksandra Hakało

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

Abstrakt: Pandemia koronawirusa (COVID-19) miała paralizujący wpływ na cały współczesny świat, gdy stała się przyczyną milionów zakażeń i zgonów. Tworzenie szczepionek to skomplikowany proces, który potrafi trwać latami i wymaga wielu testów sprawdzających ich bezpieczeństwo oraz skuteczność. Naukowcy i koncerny farmaceutyczne stanęły w obliczu kryzysu, który zamienił się w wyścig z czasem. Ratunkiem stała się szczepionka mRNA, której powstanie zajęło zaledwie niecały rok. Cechuje się ona szybkim czasem produkcji, uniwersalnością oraz działaniem na odpowiedź zarówno komórkową jak i humoralną. Zalety te spowodowały, że szybko stała się ona nadzieją w walce przeciw pandemii. Sukces szczepionki mRNA przeciwko COVID-19 umożliwił błyskawiczne przejście i zaadaptowanie technologii przez inne dziedziny medycyny. Pokłada się wielkie nadzieje na wykorzystanie leków RNA w onkologii czy terapii genowej. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie działania szczepionki mRNA i jej wpływu na postęp stworzenia nowej metody leczenia nowotworów oraz przeszkód, które są postawione w czasie tego procesu.

Słowa kluczowe: COVID-19, leczenie, mRNA, nowotwory, szczepionki

Abstract: The coronavirus pandemic (COVID-19) had a paralyzing impact on the entire modern world, as it caused millions of infections and deaths. Developing vaccines is a complex process that can take years and requires many tests to ensure safety and effectiveness. Scientists and pharmaceutical companies faced a difficult crisis that turned into a race against time. The solution came in the form of an mRNA vaccine, which was developed in less than a year. It is characterized by rapid production time, universality, and the ability to act on both cellular and humoral responses. These advantages quickly made it a beacon of hope in the fight against the pandemic. The success of the COVID-19 vaccine has enabled the rapid adoption of RNA technology in other fields of

medicine. There are great hopes for the use of RNA drugs in oncology and gene therapy. The aim of this work is to present the mechanism of action of the mRNA vaccine and its impact on the advancement of a new method of cancer treatment, as well as the obstacles encountered during this process.

Keywords: cancer, COVID-19, mRNA, treatment, vaccines

Wstęp

W ciągu ostatnich dwóch stuleci szczepionki odegrały nieocenioną rolę w zapobieganiu szerzenia się chorób zakaźnych. Za ojca współczesnej wakcynologii uznaje się angielskiego lekarza żyjącego na przełomie XVIII i XIX wieku Edwarda Jennera. Jenner zauważył, że osoby, które wcześniej przechorowały ospę krowiankę, nie chorują na ospę prawdziwą, której epidemia pustoszyła ówczesną Anglię. Zainspirowany tą obserwacją przeprowadził serię badań polegających na zaszczepianiu ludziom materiału pochodzącego z krost występujących w przebiegu ospy krowiej. Przełomowy eksperyment polegał na następczym zaszczepieniu 8-letniego chłopca materiałem pochodzącym ze zmiany skórnej chorego na ospę prawdziwą, które to nie spowodowało rozwoju choroby. Wyniki swoich badań zebrał i opublikował, i w ten sposób rozpoczął się trwający do dziś rozwój szczepionek, uważany za jeden z najważniejszych kamieni milowych medycyny i zdrowia publicznego [1].

Jeszcze na początku XX wieku choroby zakaźne stanowiły główną przyczynę zgonów na świecie. Choroby takie jak gruźlica, tężec, błonica czy krztusiec, z uwagi na brak środków zapobiegawczych i skutecznego leczenia, były główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności.

W latach 20. udało się opracować szczepionkę BCG przeciwko gruźlicy. Dzięki odkryciu metody unieczynniania toksyny błoniczej przy użyciu formaliny opracowano szczepionkę przeciwko błonicy. Podobną procedurę wykorzystano do produkcji szczepionki przeciwko tężcowi. W latach 30. opracowano pierwszą efektywną szczepionkę przeciwko krztuścowi. W 1948 roku wszystkie trzy połączono we jedną wspólną DTP, co pozwoliło na znaczne ograniczenie zachorowań na błonicę, tężec i krztusiec.

Druga połowa XX wieku przyniosła kolejne znaczące osiągnięcia w dziedzinie wakcynologii. Udoskonalenie metod hodowli tkankowej umożliwiło kontrolowany wzrost bakterii oraz replikację wirusów w warunkach laboratoryjnych i bezpośrednio przełożyło się na możliwość produkcji szczepionek na szerszą skalę.

Opracowanie w latach 50. inaktywowanej szczepionki przeciwko wirusowi polio (IPV) oraz doustnej szczepionki atenuowanej (OPV) przyczyniło się do niemal całkowitej eradykacji wirusa. W latach 60. udało się opracować szczepionki przeciwko odrze, śwince i różyczce, w latach 70. natomiast wspólną szczepionkę MMR. Lata 80. przyniosły kolejne ważne szczepionki, m. in. przeciwko WZW typu B, *Haemophilus influenzae t. b* (Hib), *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis*. W 1991 opracowano pierwszą szczepionkę na cholereę [1,2].

XXI wiek jest kolejnym rozdziałem rozwoju nowych szczepionek. W 2006 roku wprowadzono dwie szczepionki przeciwko rotawirusom, głównej przyczynie ostrych biegunek u dzieci. Opracowanie pierwszej szczepionki przeciwko najczęstszemu onkogennym szczepom wirusa HPV, również w 2006, było przełomem w profilaktyce nowotworów.

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia obecnie, dzięki powszechnym szczepieniom na choroby takie jak: błonica, tężec, krztusiec czy odra, udaje się uniknąć od 3 do 5 milionów zgonów rocznie. Dzięki szczepieniom udało się wyeradykować wirusa ospy prawdziwej oraz 2 z 3 typów wirusa polio, a wiele innych jest bliska eradykacji [1].

Potencjał mRNA w produkcji szczepionek po raz pierwszy zaobserwowali Wolff i in. w 1990 roku podczas przełomowych eksperymentów na zwierzętach, w których uzyskano ekspresję białka *in vivo* po wstrzyknięciu mRNA do mięśni szkieletowych myszy [3]. Podążając tym tropem Martinon i in., Conry i in. oraz Hoerr i in. wykazali wystąpienie swoistej odpowiedzi immunologicznej na antygeny nowotworowe lub wirusowe [4-6].

Pandemia COVID-19 rozpoczęła się w grudniu 2019 roku i w szybkim tempie opanowała cały świat. Światowa Organizacja Zdrowia już 11 marca 2020 roku ogłosiła stan pandemii. Do końca 2020 roku obejmowała ona już 185 państw, a ilość zgłoszonych przypadków sięgnęła prawie 60 milionów. Stało się wówczas jasne, że jedynym sposobem na skuteczną walkę z wirusem SARS-CoV-2 jest opracowanie efektywnej szczepionki. Wiele koncernów farmaceutycznych przystąpiło do swego rodzaju wyścigu, który miał zapewnić opracowanie najsukuczniejszej szczepionki. Część z nich, na podstawie wcześniejszych doświadczeń z produkcji szczepionek przeciwko wirusom SARS i MERS, postanowiła oprzeć je na technologii z wykorzystaniem mRNA kodującego powierzchniowe białko S wirusa, służące mu do łączenia się z receptorem, fuzji błonowej i infekcji komórek gospodarza. Powodem wyboru platformy mRNA była m. in. charakterystyka produkcji takich szczepionek, która przebiega niezależnie od kodowanych przez nią antygenów. Dzięki temu szczepionki wykorzystujące tę samą platformę mogą

być produkowane z wykorzystaniem wspólnych metod produkcji i oczyszczania, co obniża czas wyprodukowania takiej szczepionki oraz jego koszt [7,8]. Był to pierwszy w dotychczasowej historii przypadek tak szybkiego opracowywania nowej szczepionki na tak dużą skalę, gdyż zazwyczaj proces ten trwa od 10 do 15 lat [8]. Szczepionki mRNA przeciwko COVID-19 są pierwszymi szczepionkami mRNA, które otrzymały zgodę na wykorzystanie w programach zdrowia publicznego od Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) oraz Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) [9].

Szczepionki mRNA

Szczepionki wykorzystujące informacyjne RNA (mRNA) reprezentują stosunkowo nową klasę szczepionek, która wydaje się być bardzo obiecująca w przyszłości [10]. Ich powstanie było możliwe, dzięki połączeniu wiedzy z dziedziny mikrobiologii oraz immunologii [11]. Od ponad 20 lat, molekuly RNA są wykorzystywane jako narzędzia terapeutyczne i badawcze. Idea, że cząsteczki mRNA mogą być bezpośrednio dostarczane do komórek w celu manipulowania ekspresją genów lub produkcją pożądaných białek została po raz pierwszy przetestowana pod koniec lat 80 [12]. Przełomową pracą została opublikowana przez amerykańskiego naukowca J.A. Wolffa i wsp. [13] Po raz pierwszy, w udany sposób, wykazali oni, że bezpośrednie podanie mRNA poddanej transkrypcji *in vitro* (ang. *in vitro transcribed, IVT*) lub DNA plazmidowego (ang. *plasmid DNA, pDNA*) do mięśni szkieletowych myszy prowadzi do ekspresji kodowanego białka w danym mięśniu [14]. W tym samym czasie, potencjalny rozwój szczepionek mRNA był uważany za niemożliwy. Wynikało to głównie z trudności przechowywania i produkcji na dużą skalę, co więcej, istniał problem z niestabilnością użytego mRNA w organizmie. Z tego powodu przez kolejnych kilka lat wszelkie wysiłki i badania skupiały się na szczepionkach z wykorzystaniem pDNA [15]. Dopiero postęp technologiczny w biologii, chemii i systemach umożliwił odpowiednią produkcję produktów mRNA. W związku z tym, w 2012 roku zostały zgłoszone pierwsze udane badania przedkliniczne z użyciem szczepionek mRNA w profilaktyce. Odniosły one sukcesy i zapoczątkowały badania kliniczne na ludziach [13].

Koncepcja wykorzystania mRNA IVT jako leku polega na przekazaniu specyficznej informacji genetycznej do komórek pacjenta w celu zapobiegania wystąpienia lub zmiany określonego stanu chorobowego [14]. Krokiem pośrednim

między translacją kodującego konkretne białko DNA, a produkcją białek przez rybosomy w cytoplazmie komórek jest mRNA [16].

Istnieją dwa podejścia do wykorzystania mRNA IVT. Pierwsze z nich polega na przekazaniu go do komórek pacjenta *ex vivo*, a następnie ztransfekowane komórki są podawane z powrotem pacjentowi. Metoda ta jest głównie badana w sektorze inżynierii genetycznej, immunoterapii opartej na komórkach T i komórkach dendrytycznych w leczeniu raka oraz chorób zakaźnych. Natomiast drugie podejście polega na bezpośrednim dostarczaniu mRNA IVT. Metoda znajduje zastosowanie w onkologii, terapii chorób zakaźnych, leczeniu alergii oraz innych terapiach zastępowania białka [14].

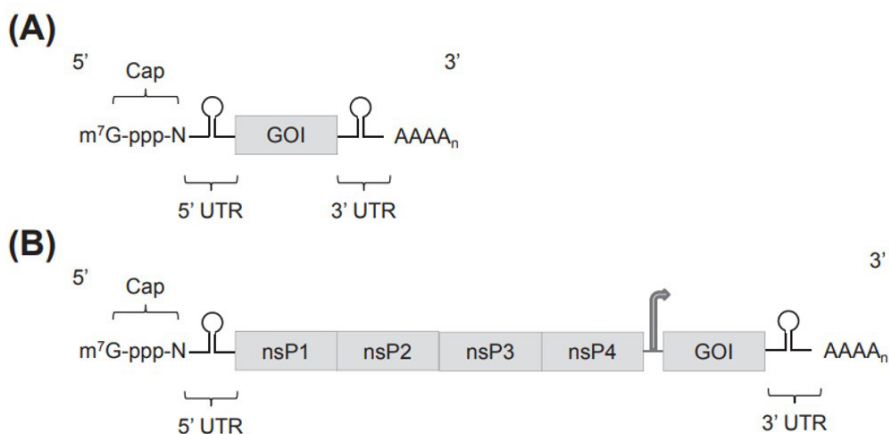
Podstawy mechanizmu działania szczepionek mRNA

W porównaniu z tradycyjnymi szczepionkami, które działają stosunkowo powolnie, a sposoby ich opracowania są pracochłonne, szczepionki oparte na mRNA charakteryzują się możliwością szybkiego projektowania i udoskonalania, a jednocześnie są bardzo skuteczne i tanie w produkcji [17]. Co więcej, pozwalają osiągać silną odpowiedź immunologiczną, zarówno humoralną jak i komórkową. Posiadają właściwości samoaktywujące i prowadzą do tymczasowej translacji białka niezależnie od cyklu komórkowego [18]. Mechanizm leżący u podstaw technologii szczepionek mRNA opiera się na narzędziu, które umożliwia dostarczenie cząsteczki kwasu nukleinowego kodującego wybrany antygen do docelowej komórki w ludzkim organizmie. Umożliwia to komórce gospodarza wytworzenie docelowego białka i poddanie ekspresji antygeny w celu wywołania odpowiedzi immunologicznej. W ten sposób poprzez inwazję patogenu niosącego antygen, układ odpornościowy gospodarza może szybko wywołać odpowiedź immunologiczną, zarówno typu humoralnego, jak i komórkowego, zapobiegając w ten sposób chorobie [19].

Obecnie wyróżniamy dwa główne rodzaje szczepionek mRNA, które różnią się od siebie zdolnością translacyjną RNA. Pierwsza forma (A) to małe, nieamplifikujące się (konwencjonalne) cząsteczki mRNA, które kodują wybrany antygen. Druga forma (B) to większe samoamplifikujące się cząsteczki mRNA, które nie tylko kodują dany antygen, lecz także zreplikowany wirusowy replikon z α -wirusa (rycina 1) [20]. Konwencjonalne cząstki użyte w szczepionkach mRNA składają się z 5 podstawowych elementów, które są niezbędne w prawidłowym cyklu i ekspresji mRNA. Pierwszym z nich jest struktura cząsteczki, następnie niepodlegające translacji rejony (ang. *Untranslated region*, *UTR*) 3'UTR

i 5'UTR, otwartą ramkę odczytu (ang. *Open Reading Frame, ORF*) oraz ogon poli(A). Z kolei samoamplifikujące się mRNA zawierają wszystkie wyżej wymienione elementy, a także dodatkowy kodujący region w obrębie ich *ORF*, który umożliwi ciągłą, wewnątrzkomórkową amplifikację RNA, a następnie amplifikację ekspresji genu [21].

Mechanizm odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez szczepionkę mRNA jest podobny do tego wywołanego przez szczepionkę DNA. Obie szczepionki przenoszą informację genetyczną antygeny, a nie sam antygen, więc muszą jedynie syntezować odpowiednią ilość RNA wirusowych białek, przy czym poprawiają szybkość produkcji. Dodatkowo, szczepionki mRNA mogą wywołać silną odpowiedź Th1, jednocześnie produkując długowieczne komórki plazmatyczne oraz komórki pamięci [22].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono mRNA nieamplifikujące i wektor mRNA samoamplifikujący [20]

Porównanie szczepionek mRNA ze szczepionkami DNA

Struktura DNA plazmidu jest wykorzystywana w produkcji szczepionek DNA, jednakże cząsteczki DNA i biblioteki cDNA są używane również jako wzory do przygotowania szczepionek mRNA. Szczepionki DNA zawierają sekwencje prokariotyczne oraz eukariotyczne, podczas gdy szczepionki mRNA składają się głównie z sekwencji eukariotycznych. Podobnie jak szczepionki DNA, szczepionki RNA muszą zawierać silną sekwencję promotora, aby umożliwić efektywną transkrypcję, ramkę odczytu otwartego kodująca antygen, sekwencję Kozak oraz miejsce wiązania dla rybosomów [23].

Szczepionki mRNA odznaczają się możliwością szybkiego konstruowania i ogólnie wydajnym procesem produkcyjnym, podobnie jak szczepionki DNA. Jednak w przypadku szczepionek RNA, nie wymagają one użycia komórek zwierzęcych, a także użyte mRNA nie musi wnikać do jądra komórkowego, co jest zaletą w porównaniu ze szczepionkami DNA. Jednakże mimo braku konieczności wejścia do jądra komórkowego przez szczepionki mRNA, muszą one opuścić endosom aby prawidłowo funkcjonować [24]. Szczepionki mRNA są znacznie bezpieczniejsze w aspekcie biologicznym, ze względu na miejsce translacji antygenów. Odbywa się ona w cytoplazmie, a nie w jądrze komórkowym, co zmniejsza prawdopodobieństwo potencjalnej integracji mRNA z genomem. Co więcej, mRNA jest bezpieczniejszym wektorem niż DNA, dlatego, że przenosi krótszą sekwencję do translacji oraz jest cząsteczką tymczasową [12]. Oba rodzaje szczepionek wywołują efekty immunostymulujące, które mogą korzystnie wpływać na odpowiedź na daną szczepionkę, jednak w przypadku DNA są one dostrzegane w mniejszym stopniu [24]. Istnieją pewne zgłoszone efekty toksyczne zarówno dla szczepionek DNA, jak i mRNA. Zanieczyszczenia mikroorganizmami w szczepionkach mRNA są mniej prawdopodobne, niż w szczepionkach DNA, ponieważ produkcja szczepionek mRNA nie wymaga hodowli komórek bakteryjnych i jest szybsza w porównaniu do szczepionek DNA [14]. Do wad szczepionek RNA należy fakt, że szczepionki mRNA IVT są drogie na podstawie obecnych procesów oraz jednoczesne podawanie innych leków może wpłynąć na metabolizm mRNA, co w rezultacie może obniżyć potencję szczepionki mRNA [24]. Mogą powodować zapalenie mięśnia sercowego oraz wymagają odpowiedniego przechowywania ze względu na niestabilność mRNA [22]. Dodatkowo jedną z głównych przeszkód w ich tworzeniu jest aktywacja układu odpornościowego wrodzonego, których może mieć zarówno korzystny i szkodliwy wpływ. Nadmierne pobudzenie tego układu wyzwała mechanizm obrony antywirusowej komórki za pomocą interferonu typu I, co prowadzi do blokady translacji mRNA przez co zachodzi jej rozkład [18]. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań, aby móc w pełni określić wady i zalety szczepionek mRNA, w szczególności w porównaniu do szczepionek DNA.

Szczepionki mRNA w walce z chorobami zakaźnymi

Najbardziej skutecznym sposobem zapobiegania i powstrzymania epidemii jest rozwój profilaktycznych i terapeutycznych szczepionek przeciwko zaraźliwym patogenom. Wirus HIV-1, wirus opryszczki czy wirus syncytialny układu

oddechowego (ang. *Respiratory Syncytial Virus*, RSV) należą do grupy wirusów, powodujących przewlekłe oraz powtarzające się infekcje, a tym samym stanowią powód porażki konwencjonalnego podejścia do szczepionek. W dodatku, ich powolny rozwój komercyjny i proces akceptacji do powszechnego stosowania stanowią ogromną przeszkodę w skutecznej walce z szybko rozpowszechniającymi się chorobami, co udowodniły epidemie Eboli i wirusa Zika w latach 2014-2016. Nadzieją na ratunek tej tragicznej sytuacji stały się szczepionki mRNA [16, 20, 25, 26].

Szczepionki mRNA przeciw wirusowi grypy są jednymi z najlepiej przebadanych, ze względu na dostępność narzędzi, które ułatwiają pomiar odpowiedzi limfocytów B i T, łatwość testowania skuteczności oraz z powodu korzystnych efektów jakie może przynieść szczepionka mRNA przeciw grypie. Produkcja konwencjonalnych szczepionek może zająć co najmniej 6 miesięcy, co jest niewystarczająco krótkim czasem w walce z wirusem. Podczas wybuchu śmiertelnej odmiany wirusa grypy w Chinach w 2013 roku, to właśnie szczepionki mRNA okazały się być zbawieniem, ponieważ produkcja samoreplikującej się szczepionki mRNA zajęła 8 dni od momentu opublikowania sekwencji genu HA. Obiecujące wyniki pierwszego badania klinicznego na ludziach wykazały, że szczepionka mRNA przeciw grypie wywołała u wszystkich badanych odpowiedź immunologiczną oraz 87% zaszczepionych z grupy badanej osiągnęło miana hamowania hemaglutynacji ≥ 40 i miana mikroneutralizacji ≥ 20 [27].

Szczepionki mRNA w walce z COVID-19

Epidemia COVID-19, która wybuchła pod koniec 2019 roku, udowodniła jak ważna jest rola szczepionek mRNA w walce z chorobami zakaźnymi. COVID-19 wywołany jest przez drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego, SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) ukazał potrzebę szybkiej produkcji efektywnych i bezpiecznych szczepionek. SARS-CoV-2, podobnie jak i SARS-CoV, rozpoznaje, jako receptor do wchodzenia do komórki gospodarza, enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2). Białko kolca SARS-CoV-2 składa się z podjednostek S1, w tym domeny wiążącej receptor (RBD), oraz S2 [11,28-30]. Kluczową rolę w inwazji do komórki gospodarza odgrywa białko S na powierzchni SARS-CoV-2, które rozszczepiane jest, podczas zakażenia wirusem, przez enzym furynę i błonową proteazę serynową 2 (ang. *Transmembrane protease, serine 2*, TMPRSS2) na podjednostki S1 i S2. Podjednostka S1 głównie oddziałuje z komórkowym receptorem angiotensyny

konwertującej 2 poprzez RBD. Natomiast podjednostka S2 jest odpowiedzialna za mediację połączenia między wirusem a błoną komórki gospodarza. Wiązanie RBD i receptora ACE powoduje restrukturyzację białka S i jego konformację, co indukuje lepszą immunogenność i z tego względu białko S jest uważane za idealny celowy antygen [19].

Wiele lat zostało poświęconych na badania, projektowanie i testowanie przedklinicznie szczepionek mRNA, co umożliwiło ich szybkie przystosowanie do SARS-CoV-2. Jedną z największych przeszkód było dostosowanie ich do masowej produkcji, gdzie szczegóły procesów produkcyjnych są własnością prywatną firm produkujących szczepionki mRNA [17].

Skuteczność oraz istotność szczepionek mRNA zostały potwierdzone w badaniach przed- i klinicznych. W badaniu przedklinicznym, podanie mRNA kodujące cząsteczki wirusa SARS-CoV-2 myszom powodowało wywołanie silnej odpowiedzi immunologicznej, wykazującą podobieństwo do antywirusowej. Zhang i in. zakapsulowali mRNA kodujące RBD wirusa SARS-CoV-2 w nanopowłoki, a następnie wstrzyknęli stworzoną szczepionkę myszom i naczelnikom. Spowodowało to syntezę specyficznych przeciwciał neutralizujących i wywołanie odpowiedzi komórkowej zależnej od Th1 [11].

Jako najbardziej rozpowszechnione szczepionki przeciwko COVID-19 wyróżniamy szczepionkę BNT162b2 stworzoną przez BioNTech i Pfizer oraz szczepionkę mRNA-1273 stworzoną przez Moderna i dwa inne ośrodki badawcze. Szczepionka BNT162b2 jest zmodyfikowaną szczepionką mRNA, która została opracowana na podstawie zoptymalizowanej wersji całego białka kolca wirusa SARS-CoV-2 i z użyciem lipidowych nanopączków. Szczepienie należy podawać w dwóch dawkach z trzytygodniową przerwą oraz domięśniowo. W wynikach badań Polacka i in. wykazano, że szczepionka ma 95% skuteczność u osób w wieku 16 lat i starszych. Działania niepożądane to ból głowy, zmęczenie oraz ból w miejscu iniekcji. Natomiast szczepionka mRNA-1273 jest otoczona nośnikiem lipidowym nanocząsteczkowym, który koduje pełnowymiarową białkową proteinę wirusa. Podobnie jak BNT162b2, podawana jest w dwóch dawkach domięśniowo, ale w odstępie 4 tygodni. W badaniach wykazała skuteczność wynoszącą 94,1% [31].

Wykorzystanie szczepionek mRNA w leczeniu raka

Szczepionki mRNA w wyniku pandemii COVID-19 i ich sukcesu w walce z chorobą zostały przeniesione do głównego nurtu nowych technologii. Ich

zdolność do szybkiej adaptacji do nowego celu jest wysoko ceniona i otwiera to drogę dla przyszłych leków opartych na technologii RNA w leczeniu raka oraz terapiach genowych i komórkowych [32].

Immunoterapia nowotworowa to dziedzina, w której technologie oparte na mRNA mają najdłuższą historię systematycznego badania w ramach zintegrowanych programów przedklinicznych i klinicznych [33]. Obecnie wiele szczepionek mRNA przeciwnowotworowych jest zarejestrowanych na różnych fazach badań klinicznych, a niektóre musiały zostać przerwane ze względu na brak skuteczności, wiele działań niepożądanych i wysoką toksyczność [31].

Badania nad technologią mRNA w leczeniu raka i zapobieganiu chorobom zakaźnym posuwały się do przodu, dzięki pojawieniu się nowych systemów dostarczania mRNA i technologii, które umożliwiały modyfikację kwasów nukleinowych. Ich dobra skuteczność została wykazana w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ang. *Acute myeloid leukemia, AML*), raka płuc niezwiązanego z paleniem (ang. *Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC*) oraz czerniakiem. FixVac BioNTech opracowali szczepionkę mRNA BNT111 do leczenia czerniaka, w której zawarte mRNA koduje cztery antygeny związane z nowotworem. W poprzednich badaniach zostało wykazane, iż stosowanie BNT111 samodzielnie lub w połączeniu z przeciwciałem PD-1 może aktywować komórki T CD4+ i CD8+ skierowane przeciwko antygenom nowotworowym, co powoduje wywołanie trwałych odpowiedzi immunologicznych [19,34].

Różne wirusowe, nie-wirusowe i komórkowe nośniki zostały opracowane w celu zwiększenia efektywności dostarczania szczepionek przeciwnowotworowych mRNA [14].

W badaniu prowadzonym przez Sahina i in. przeanalizowano zastosowanie szczepionki RNA kodującej neoantygeny u pacjentów z czerniakiem. Neoantygeny zostały zidentyfikowane poprzez analizę porównawczą eksonów w guzach trzynastu pacjentów z zaawansowanym stadium III i IV czerniaka. Mutacje, które zostały wybrane do inkluzji w szczepionce, zostały ocenione na podstawie ich potencjału wiązania z kompleksem HLA klasy II oraz HLA klasy I. Dla każdego pacjenta zostały syntetyzowane dwa syntetyczne RNA, które zawierały zidentyfikowane mutacje. Szczepionka RNA została wyprodukowana w ciągu 68 dni i po testach analitycznych została uwolniona w ciągu 103 dni. Wyniki badania potwierdziły kliniczną wykonalność oraz bezpieczeństwo szczepionek z neoantygenami RNA. W grupie badanej 8 z 13 pacjentów nie wykazywało wzrostu nowych guzów podczas obserwacji, a specyficzne dla neoantygenów komórki T można było wykryć we krwi obwodowej tych pacjentów. Wykorzystanie wielu

neoantygenów w szczepionce zmniejsza ryzyko utraty pojedynczych antygenów, ale pojedynczy przypadek wzrostu komórek nowotworowych z deficytem B2M u jednego pacjenta podkreśla złożoność mikrośrodowiska nowotworowego i wpływ nacisków selekcyjnych na oporność na terapię [35,36].

Badacze z zespołu Slam opracowali szczepionkę mRNA NP (nanocząstka) z adiuwantem C16-R848 do immunoterapii przeciwnowotworowej. Obecnie, za pomocą metody ładowania komórek dendrytycznych *ex vivo*, rozwijane są szczepionki przeciwnowotworowe oparte na mRNA, które wykazują skuteczność w indukowaniu reakcji immunologicznych przeciwko nowotworowi. Szczepionki te, oparte na komórkach dendrytycznych mRNA, wykazały obiecujące wyniki w różnych fazach badań klinicznych. Z kolei, Arya i wsp. stworzyli nanokompleksy mRNA-lipidowe, które indukują silne reakcje immunologiczne, powstrzymując postęp nowotworu B16-OVA. Obecnie naukowcy starają się opracować różnorodne szczepionki mRNA dla różnych typów raka [31,37,38].

Wyzwania związane ze szczepionkami mRNA

Istnieje wiele wyzwań związanych z opracowywaniem szczepionek przeciwnowotworowych. Wynikają one z faktu, że szczepionki te mają charakter terapeutyczny, podczas gdy większość szczepionek przeciwko chorobom zakaźnym jest przeznaczona do profilaktyki [31,39]. Szczepionka przeciwnowotworowa powinna wywoływać odpowiedź komórek T CD8+ poprzez aktywację kompleksu MHC I, co komplikuje skuteczne wzmocnienie odporności przeciwnowotworowej [24,39]. Obecne technologie umożliwiają dostarczanie mRNA jednocześnie do wielu typów komórek w miejscu wstrzyknięcia. Potencjalnie korzystnym mogłoby być opracowanie metod umożliwiających kierowanie mRNA *in vivo* do poszczególnych typów komórek np. komórek dendrytycznych, limfocytów B czy T, umożliwiając ich aktywację i skuteczniejszą immunizację [40]. Kolejnym wyzwaniem jest skuteczna identyfikacja antygenów specyficznych dla nowotworu. Antygeny nowotworowe wykazują znaczne zróżnicowanie między poszczególnymi pacjentami, a niektóre z nich charakteryzują się niską immunogennością i mogą nie być rozpoznawane przez układ odpornościowy gospodarza. Skuteczne szczepionki przeciwnowotworowe powinny rozpoznawać specyficzne dla poszczególnych pacjentów antygeny nowotworowe. Ponadto jako szczepionka terapeutyczna przeznaczona do leczenia chorób przewlekłych, wymaga ona wielokrotnego podawania w wyższych dawkach niż szczepionki profilaktyczne, co podnosi kryteria bezpieczeństwa zarówno dla zastosowanego mRNA, jak

i nośników [24,39]. Rozwój szczepionek mRNA stwarza również wyzwania związane ze zminimalizowaniem potencjalnej toksyczności i niestabilności oraz efektywnym dostarczaniem mRNA przy pomocy nośników [40,41].

Problemy z toksycznością i niską immunogennością

W procesie opracowywania nowych szczepionek zetknięto się z problemem ich toksyczności, zwłaszcza podczas badań przedklinicznych. Toksyczność może wiązać się z nieodpowiednią formułą szczepionki lub sposobem dostarczania mRNA. Aby szczepionka została zatwierdzona musi przejść przez trzy fazy badań klinicznych na ludziach i nie wykazać w nich istotnej statystycznie toksyczności. W ostatnich latach z powodu braku skuteczności, zbyt niskiej immunogenności, problemów z toksycznością i innych niepożądanych efektów przerwano kilka badań klinicznych dotyczących przeciwnowotworowych szczepionek opartych na mRNA. Między innymi z powodu braku skuteczności zakończono próby kliniczne szczepionki mRNA w terapii raka nerkowokomórkowego (RCC). Ze względu na niższą niż oczekiwana skuteczność zakończono również badania III fazy nad szczepionką mRNA na raka prostaty [31]. Cząsteczki mRNA transkrybowane *in vitro* aktywują układ odpornościowy. Działają one poprzez aktywację wielu receptorów (TLR 3, TLR 7, TLR 8) [24,42] oraz białek cytoplazmatycznych (PKR, OAS, MDA5) [24]. W zależności od formuły indukują one wzrost poziomu cytokin, m.in. IFN-alfa, IL-6, TNF-alfa, CXCL10 [14]. Aktywacja wielu szlaków w komórkach przez cząsteczki mRNA może powodować wiele różnych efektów, w tym indukcję stanu zapalnego czy procesy obejmujące hamowanie replikacji (przez TLR 3 i 7), czy też zatrzymanie translacji mRNA i jego degradację. Działanie mRNA polegające na indukcji stanu zapalnego wykazano w badaniach szczepionki mRNA na wściekliznę. Stanowi to istotny problem w opracowywaniu efektywnych szczepionek mRNA, gdyż te niekorzystne efekty mogą zmniejszać siłę działania szczepionek.

Zaobserwowano toksyczność środków przeciwnowotworowych zawierających analogi nukleozydów. Działania niepożądane w badaniach klinicznych obejmowały między innymi: miopatię z powodu toksyczności mitochondrialnej, lipodystrofię, stłuszczenie wątroby, kwasicę mleczanową, zapalenie trzustki i uszkodzenie nerwów, a niektóre z nich były śmiertelne [24].

Problemy z niestabilnością

Badania wykazały związek nieodpowiedniej metylacji, zanieczyszczenia i ogólnej niestabilności mRNA z obniżeniem wydajności translacji, a co za tym idzie niską skutecznością szczepionek mRNA. Celem poprawienia stabilności możliwa jest modyfikacja mRNA obejmująca następujące działania. Możliwa jest modyfikacja struktury czapeczki 5' mRNA przy pomocy metod chemicznych lub z wykorzystaniem enzymów wirusa Vaccinia (VCE). Modyfikacje potranslacyjne mRNA z użyciem fosfataz lub zastąpienie naturalnie występującej urydyny i cytydyny pseudourydyną lub 1-metylopseudourydyną. Oczyszczenie mRNA z dwuniciowych struktur RNA które mogą je zanieczyszczać oraz poprawę stabilności można uzyskać za pomocą metody wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC). Możliwe jest również użycie syntetycznego materiału mRNA. Optymalizacja kodonów, zastępowanie kodonów rzadkich oraz modyfikacja końców 3' i 5' przyspieszają tempo translacji, zwiększają stabilność i ekspresję mRNA [41].

Problemy z dostarczaniem i optymalizacja wektorów

Aby ulegać ekspresji mRNA musi pokonać błonę komórkową, co jest utrudnione przez ujemny ładunek cząsteczek mRNA oraz ich stosunkowo duży rozmiar (nawet do 5000kDa) [43]. Problemy z dostarczaniem szczepionek *in vivo*, takie jak zamknięcie materiału w endosomie lub egzocytoza, ograniczają ich zastosowanie kliniczne. Zwiększenie wychwytu mRNA można uzyskać poprzez zastosowanie nośników/wektorów. Przeprowadzono badania nad wstrzykiwaniem mRNA bez wektora, czyli w postaci "nagiej", rozpuszczonej w buforze np. mleczanie Ringera, oraz z wykorzystaniem różnych rodzajów wektorów *in vivo*: niewirusowych, wirusowych oraz komórkowych [40, 41, 43].

Indukcja odpowiedzi immunologicznej jest możliwa poprzez wstrzyknięcie nagiego mRNA bez wektora. Dokładny mechanizm transportu dokomórkowego mRNA pozostaje nieznan. Efektywność tej metody jest ograniczona chociażby przez obecność zewnątrzkomórkowych egzonukleaz i RNaz oraz nieefektywny wychwyty przez komórki [40,43]. Pierwsze z tych ograniczeń można zminimalizować chociażby poprzez wstrzyknięcie podskórne lub domięśniowe. W przyszłości należy przeprowadzić dalsze badania celem potencjalnego wykorzystania metody bezpośredniego wstrzyknięcia mRNA [40,41,43].

Metody niewirusowe wykorzystują m.in. nanocząsteczki lipidowe (LNP) jako wektory dostarczające mRNA w szczepionkach. LNP składają się ze

zjonizowanej cząstki lipidowej, lipidu sprzężonego z glikolem polietylenowym (PEG), cholesterolu i pomocniczego fosfolipidu [41]. LNP mogą ochraniać mRNA przed degradacją enzymatyczną oraz ułatwiać jego endocytozę przez komórki [40]. LNP zostały szeroko wykorzystane w szczepionkach mRNA przeciwko COVID-19 i są szansą na skuteczne dostarczanie mRNA w szczepionkach przeciwnowotworowych ze względu na niższą toksyczność, łatwiejsze metabolizowanie i usuwanie oraz wyższą stabilność mRNA [41,43].

Kolejna z metod wykorzystuje materiały polimerowe, takie jak poliaminy, dendrymery, kopolimery, które, podobnie jak cząsteczki lipidowe, chronią mRNA przed degradacją przez RNazy oraz ułatwiają transport dkomórkowy. Polietylenoimina (PEI), materiał kationowy, została wykorzystana w badaniach jako wektor dla mRNA kodującego cząsteczkę gp120 wirusa HIV oraz hemaglutyninę kilku szczepów wirusa grypy, wykazując skuteczność *in vivo*. Jednakże jej potencjalna toksyczność może być utrudnieniem. Kolejny materiał kationowy, dendrymer poliamidoaminy (PAMAM), również wykazał skuteczność w badaniach na zwierzętach. Wykazano również skuteczność materiału kopolimerowego dostarczającego mRNA wraz z adiuwantem w eliminacji chłoniaka u myszy. W badaniach przedklinicznych stwierdzono działanie terapeutyczne szczepionek mRNA z wektorami polimerowymi. Niemniej jednak niezbędne są dalsze badania mające na celu opracowanie lub wykorzystanie polimerów o lepszej biodegradowalności i wydajności [40].

Metody wykorzystujące wektor komórkowy, czyli należące do APC komórki dendrytyczne (DC), pobrane od pacjenta, następnie hodowane *ex vivo* oraz do po wprowadzeniu do nich mRNA kodującego antygeny nowotworu zostały przebadane w badaniach I i II fazy. DC mogą prezentować antygeny kodowane przez mRNA wyekstrahowany z nowotworów i poprzez uwalnianie cytokin czy interakcje komórkowe aktywować limfocyty T. Jednak ze względu na procesy różnicowania i dojrzewania DC, które prowadzą do osłabienia odpowiedzi immunologicznej poprzez zaburzenie kostymulacji limfocytów T, oraz niską produkcję i wysoką zmienność mRNA wytwarzanego przez DC, niezbędne są dalsze badania mające na celu poprawę skuteczności klinicznej [40,41].

Metody wykorzystujące wektor wirusowy mogą zawierać samoreplikujące się mRNA (replikon lub saRNA) pochodzące z genomów pikornawirusów, alfa-wirusów i flawiwirusów, kodujące docelowy antygen nowotworowy i replikujące się w cytoplazmie komórek gospodarza w celu jego ekspresji. Metodę tę ograniczają zakaźne właściwości wektorów wirusowych i trudności w produkcji na dużą skalę [41].

Podsumowanie

Skuteczne leczenie i profilaktyka nowotworów stanowią, i najpewniej w przewidywalnej przyszłości dalej będą stanowić, jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny. Technologia mRNA, będąca jedną z nowatorskich platform produkcji szczepionek, stanowi całkowite novum w terapii nowotworów. Szczepionki mRNA sprawdziły się podczas pandemii COVID-19, która była swoistym bodźcem przyspieszającym rozwój tej technologii. Obecnie prowadzone badania wskazują na wysoki potencjał wykorzystania ich w przyszłości, jednak istnieje wiele wyzwań, które wymagają od badaczy dalszej pracy nad rozwojem zastosowania szczepionek mRNA w terapii nowotworów. Do najważniejszych zalet technologii szczepionek mRNA należą stosunkowa łatwość, wysoka wydajność oraz niski koszt produkcji, a także szeroka gama możliwości związanych z kodowaniem wybranych antygenów nowotworowych na matrycy mRNA. Jednak do uzyskania idealnej szczepionki należy przezwyciężyć liczne wyzwania związane z tą technologią. Do najważniejszych należą zmniejszenie efektów toksycznych, zwiększenie stabilności cząsteczek mRNA oraz dobór optymalnych wektorów i metod dostarczania, które umożliwiłyby osiągnięcie maksymalnej efektywności szczepienia. Wyzwaniem wydaje się być również niezwykle szeroka gama antygenów nowotworowych oraz wykazywanie przez niektóre z nowotworów zmienności antygenowej w zależności od konkretnego pacjenta. Zarówno te, jak i zapewne wiele innych wyzwań stoi na drodze do osiągnięcia w pełni skutecznych szczepionek mRNA w terapii nowotworów, nie mniej jest to niezwykle innowacyjna i obiecująca metoda leczenia, która wymaga dalszych badań.

Referencje

- [1] Montero DA, Vidal RM, Velasco J, et al. Two centuries of vaccination: historical and conceptual approach and future perspectives. *Front Public Health*. 2024;11. doi:10.3389/fpubh.2023.1326154
- [2] Zuo K, Gao W, Wu Z, et al. Evolution of Virology: Science History through Milestones and Technological Advancements. *Viruses*. 2024;16(3):374. doi:10.3390/v16030374
- [3] Wolff JA, Malone RW, Williams P, et al. Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in Vivo. *Science*. 1990;247(4949):1465-1468. doi:10.1126/science.1690918

- [4] Martinon F, Krishnan S, Lenzen G, et al. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. *Eur J Immunol.* 1993;23(7):1719-1722. doi:10.1002/eji.1830230749
- [5] Conry RM, LoBuglio AF, Wright M, et al. Characterization of a messenger RNA polynucleotide vaccine vector. *Cancer Res.* 1995;55(7):1397-1400.
- [6] Hoerr I, Obst R, Rammensee HG, Jung G. In vivo application of RNA leads to induction of specific cytotoxic T lymphocytes and antibodies. *Eur J Immunol.* 2000;30(1):1-7. doi:10.1002/1521-4141(200001)30:1<1::AID-IMMU1>3.0.CO;2-#
- [7] Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case. *Journal of Controlled Release.* 2021;333:511-520. doi:10.1016/j.jconrel.2021.03.043
- [8] Zasada AA, Darlińska A, Wiatrzyk A, et al. COVID-19 Vaccines over Three Years after the Outbreak of the COVID-19 Epidemic. *Viruses.* 2023;15(9):1786. doi:10.3390/v15091786
- [9] Verbeke R, Hogan MJ, Loré K, Pardi N. Innate immune mechanisms of mRNA vaccines. *Immunity.* 2022;55(11):1993-2005. doi:10.1016/j.immuni.2022.10.014
- [10] Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Current Opinion in Immunology.* 2020;65:14-20. doi:10.1016/j.coi.2020.01.008
- [11] Wang Y, Zhang Z, Luo J, Han X, Wei Y, Wei X. mRNA vaccine: a potential therapeutic strategy. *Mol Cancer.* 2021;20(1). doi:10.1186/s12943-021-01311-z
- [12] Park JW, Lagniton PNP, Liu Y, Xu RH. mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. *Int J Biol Sci.* 2021;17(6):1446-1460. doi:10.7150/ijbs.59233
- [13] Krzysztyniak K. Krótka Historia Szczepionek MRNA a Brief History of MRNA Vaccines. *ALMANACH Vol.15 NR4; 2020:60-72.*
- [14] Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics — developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(10):759-780. doi:10.1038/nrd4278

- [15] Geall AJ, Verma A, Otten GR, et al. Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(36):14604-14609. doi:10.1073/pnas.1209367109
- [16] Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261-279. doi:10.1038/nrd.2017.243
- [17] Szabó GT, Mahiny AJ, Vlatkovic I. COVID-19 mRNA vaccines: Platforms and current developments. *Molecular Therapy*. 2022;30(5):1850-1868. doi:10.1016/j.ymthe.2022.02.016
- [18] Linares-Fernández S, Lacroix C, Exposito JY, Verrier B. Tailoring mRNA Vaccine to Balance Innate/Adaptive Immune Response. *Trends in Molecular Medicine*. 2020;26(3):311-323. doi:10.1016/j.molmed.2019.10.002
- [19] Fang E, Liu X, Li M, et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. *Sig Transduct Target Ther*. 2022;7(1). doi:10.1038/s41392-022-00950-y
- [20] Brito LA, Kommareddy S, Maione D, et al. Self-Amplifying mRNA Vaccines. *Nonviral Vectors for Gene Therapy - Physical Methods and Medical Translation*. Published online 2015:179-233. doi:10.1016/bs.adgen.2014.10.005
- [21] Gote V, Bolla PK, Kommineni N, et al. A Comprehensive Review of mRNA Vaccines. *IJMS*. 2023;24(3):2700. doi:10.3390/ijms24032700
- [22] Li M, Wang H, Tian L, et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Sig Transduct Target Ther*. 2022;7(1). doi:10.1038/s41392-022-00996-y
- [23] Jahanafrooz Z, Baradaran B, Mosafer J, et al. Comparison of DNA and mRNA vaccines against cancer. *Drug Discovery Today*. 2020;25(3):552-560. doi:10.1016/j.drudis.2019.12.003
- [24] Liu. A Comparison of Plasmid DNA and mRNA as Vaccine Technologies. *Vaccines*. 2019;7(2):37. doi:10.3390/vaccines7020037
- [25] Chahal JS, Fang T, Woodham AW, et al. An RNA nanoparticle vaccine against Zika virus elicits antibody and CD8+ T cell responses in a mouse model. *Sci Rep*. 2017;7(1). doi:10.1038/s41598-017-00193-w

- [26] Schnee M, Vogel AB, Voss D, et al. An mRNA Vaccine Encoding Rabies Virus Glycoprotein Induces Protection against Lethal Infection in Mice and Correlates of Protection in Adult and Newborn Pigs. Rupprecht CE, ed. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(6):e0004746. doi:10.1371/journal.pntd.0004746
- [27] Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Molecular Therapy*. 2019;27(4):757-772. doi:10.1016/j.ymthe.2019.01.020
- [28] Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1761-1773. doi:10.1056/nejmoa2110345
- [29] Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*. 2020;586(7830):567-571. doi:10.1038/s41586-020-2622-0
- [30] Tai W, Zhang X, Drelich A, et al. A novel receptor-binding domain (RBD)-based mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Cell Res*. 2020;30(10):932-935. doi:10.1038/s41422-020-0387-5
- [31] Chakraborty C, Sharma AR, Bhattacharya M, Lee SS. From COVID-19 to Cancer mRNA Vaccines: Moving From Bench to Clinic in the Vaccine Landscape. *Front Immunol*. 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.679344
- [32] Webb C, Ip S, Bathula NV, et al. Current Status and Future Perspectives on MRNA Drug Manufacturing. *Mol Pharmaceutics*. 2022;19(4):1047-1058. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.2c00010
- [33] Pardi N, Weissman D. Nucleoside Modified mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *RNA Vaccines*. Published online December 17, 2016;109-121. doi:10.1007/978-1-4939-6481-9_6
- [34] Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature*. 2020; 585(7823):107-112. doi:10.1038/s41586-020-2537-9
- [35] Paston SJ, Brentville VA, Symonds P, Durrant LG. Cancer Vaccines, Adjuvants, and Delivery Systems. *Front Immunol*. 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.627932

- [36] Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*. 2017;547(7662):222-226. doi:10.1038/nature23003
- [37] Benteyn D, Heirman C, Bonehill A, Thielemans K, Breckpot K. mRNA-based dendritic cell vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2014;14(2):161-176. doi:10.1586/14760584.2014.957684
- [38] Arya S, Lin Q, Zhou N, Gao X, Huang JD. Strong Immune Responses Induced by Direct Local Injections of Modified mRNA-Lipid Nanocomplexes. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. 2020;19:1098-1109. doi:10.1016/j.omtn.2019.12.044
- [39] Miao L, Zhang Y, Huang L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy. *Mol Cancer*. 2021;20(1). doi:10.1186/s12943-021-01335-5
- [40] Zeng C, Zhang C, Walker PG, Dong Y. Formulation and Delivery Technologies for mRNA Vaccines. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Published online 2020:71-110. doi:10.1007/82_2020_217
- [41] Duan LJ, Wang Q, Zhang C, Yang DX, Zhang XY. Potentialities and Challenges of mRNA Vaccine in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.923647
- [42] Qin S, Tang X, Chen Y, et al. mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases. *Sig Transduct Target Ther*. 2022;7(1). doi:10.1038/s41392-022-01007-w
- [43] Rosa SS, Prazeres DMF, Azevedo AM, Marques MPC. mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks. *Vaccine*. 2021;39(16):2190-2200. doi:10.1016/j.vaccine.2021.03.038

TERAPIA DŁUGODZIAŁAJĄCA W LECZENIU PACJENTÓW Z HIV

**Aleksandra Zdunek, Jakub Warecki, Magdalena Trólka,
Wiktoria Ignacy, Jakub Słota**

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

Abstrakt: Abstrakt: AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome* – zespół nabytego niedoboru odporności) jest jedną z najbardziej wyniszczających chorób zakaźnych. Czynnikiem chorobotwórczym jest wirus HIV (*human immunodeficiency virus* - ludzki wirus niedoboru odporności), który może zostać przeniesiony drogą płciową, przez krew lub z chorej matki na dziecko. Obecnie leczenie ART (*antiretroviral therapy* - terapia antyretrowirusowa) jest efektywne, jednakże wymaga codziennego podawania tabletek. Powoduje to strach pacjentów przed stygmatyzacją, jeśli dojdzie do przypadkowego ujawnienia zakażenia. Co więcej pacjenci mogą wykazywać awersję do tabletek. Alternatywną metodą dotychczas funkcjonującego ART jest długodziałająca terapia. Pozwala ona na wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami leków do 1-2 miesięcy, czasem nawet do 6 miesięcy. Obecnie zarejestrowanymi w Polsce preparatami długodziałającymi są kabotegrawir, rylpiviryna oraz lenakapawir.

Słowa kluczowe: AIDS, ART, HIV, terapia długodziałająca

Abstract: AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) is one of the most devastating infectious diseases. The causative agent is the HIV virus (*human immunodeficiency virus*), which can be transmitted sexually, through blood, or from an infected mother to her child. Currently, ART (*Antiretroviral Therapy*) is effective, but it requires daily pill intake. This can cause fear of stigma among patients if the infection is accidentally disclosed. Moreover, patients may develop aversion to pills. An alternative to the currently functioning ART is long-acting therapy. It allows extending the period between doses of medication up to 1-2 months, sometimes even up to 6 months. Currently registered long-acting preparations in Poland include cabotegravir, rilpivirine and lenacapavir.

Keywords: AIDS, ART, HIV, long-acting therapy

Wstęp

Charakterystyka wirusa HIV

Wirus HIV (*human immunodeficiency virus*), czyli ludzki wirus niedoboru odporności, jest czynnikiem etiologicznym nabytego niedoboru odporności (AIDS – *Acquired Immune Deficiency Syndrome*) [1]. AIDS został rozpoznany po raz pierwszy w 1981, gdy u coraz większej liczby młodych, homoseksualnych mężczyzn zaobserwowano nietypowe infekcje oportunistyczne oraz rzadkie nowotwory. Obecnie AIDS uznawane jest za jedną z najbardziej wyniszczających chorób zakaźnych, która pojawiła się w niedalekiej przeszłości [2].

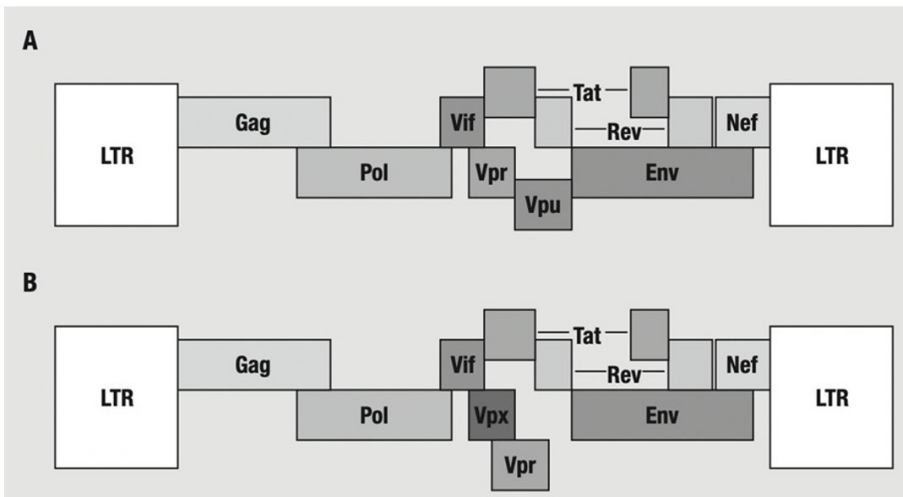
Klasyfikacja

HIV pochodzi z rodziny renowirusów i należy do rodzaju lentiwirusów. W rodzinie renowirusów, oprócz HIV, znajduje się duża liczba wirusów, które od dawna zakażają różnorodne gatunki zwierząt m.in. konie, owce, koty czy krowy [2,3]. Lentiwirusy mogą powodować przewlekłe, utrzymujące się zakażenia, które charakteryzują się długim okresem latencji [2,4]. Można wyróżnić dwa znane ludzkie renowirusy powodujące AIDS: HIV-1 oraz HIV-2, oba znacząco różniące się od pierwotnych form wirusa. HIV-2 jest prawdopodobnie bliższy SIV (*simian immunodeficiency virus*), czyli małpiego niedoboru odporności. [5]. Pod względem mechanizmu replikacji, rodzaju transmisji oraz objawów klinicznych są to formy bardzo do siebie zbliżone. Jednakże można zauważyć pewne różnice np. postęp rozwoju niedoboru odporności zachodzi szybciej u osób zakażonych HIV-2 [6].

Budowa

Genom renowirusów składa się z dwóch identycznych kopii jednoniciowych cząsteczek RNA i charakteryzuje się obecnością trzech genów strukturalnych *gag*, *pol* oraz *env* [4]. HIV-1, jak każdy renowirus, posiada trzy ww. białka strukturalne, a oprócz tego geny regulatorowe. Gen *gag* koduje p55, który przekształca się w białka takie jak p17, p24, p7 oraz p6. Są to białka strukturalne tworzące macierz oraz nukleokapsyd wirusa. Gen *pol* koduje najważniejsze enzymy HIV, czyli odwrotną transkryptazę, integrazę oraz proteazę. Odwrotna transkryptaza

jest odpowiedzialna za syntezę dwuniciowego DNA oraz degradację RNA wirusa. Integraza integruje dwuniciowe DNA z genomem gospodarza, a proteaza rozszczepia prekursorowe białka Gag oraz Gag-Pol. Gen *env* stanowi prekursor gp160, który przekształca się w gp120 oraz gp41. Są to białka otoczki wirusa, a do ich rozszczepienia dochodzi dzięki komórkowej endoproteazie. Zadaniem gp120 jest rozpoznanie i wiązanie na komórce docelowej CD4 oraz później odpowiedniego koreceptora. Gp41, umożliwia fuzję błony wirusowej z błoną komórkową oraz wniknięcie do komórki. Poza ww. genami strukturalnymi należy wyróżnić białka regulatorowe wirusa, takie jak *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* oraz *vpu*, kodowane przez geny o takiej samej nazwie. Białko *tat* aktywuje transkrypcję genów wirusa, obniża ekspresję MHCI oraz indukuje apoptozę niezakażonych komórek. Białko *rev* umożliwia transport mRNA z jądra do cytoplazmy, a *nef* zmniejsza ekspresję CD4 na zakażonej komórce oraz, tak jak *tat*, zmniejsza ekspresję MHCI. Białko *vif* neutralizuje niektóre enzymy, które są elementem odpowiedzi nieswoistej. Białko *vpu* degraduje CD4 oraz tetryny, a *vpr* posiada sekwencje lokalizacji jądrowej i uczestniczy w transporcie prowirusa do jądra komórkowego. Najważniejszą różnicą pomiędzy HIV-1 a HIV-2 jest występowanie białka *vpu* u HIV-1 oraz *vpx* u HIV-2 (ryc. 1.) [4,7].

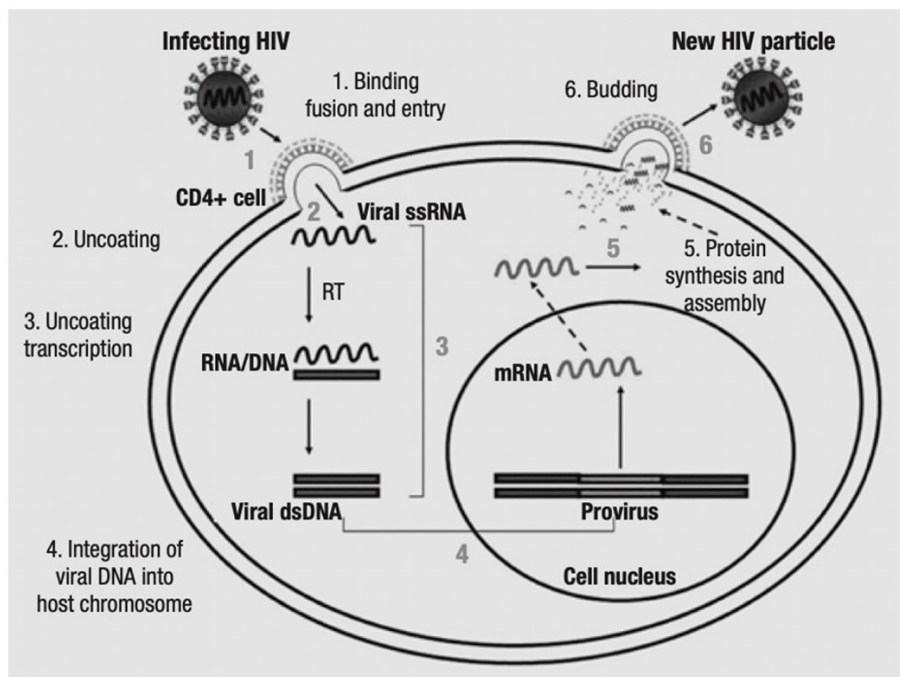


Ryc.1. Organizacja genomu wirusów HIV-1 (A) oraz HIV-2 (B) [4].

Replikacja

W pierwszym etapie cyklu replikacji wirusa, HIV wiąże się z błoną komórkową, ulega internalizacji i wnika do komórki gospodarza. W kolejnych etapach, RNA wirusa podlega odwrotnej transkrypcji i ulega związaniu z różnymi białkami. W takiej formie zostanie przetransportowany do jądra komórkowego, gdzie nastąpi integracja z materiałem genetycznym gospodarza. W kolejnym etapie można zaobserwować okres latencji. Po jego ukończeniu może dojść do aktywacji prowirusa, powstania wirionów potomnych i lizy zakażonej komórki (ryc.2).

W zakażeniu wirusem HIV, wykorzystywane zostają receptory CD4, CCR5 oraz CXCR4. CD4 stanowi główny receptor, a pozostałe elementy to receptory dla chemokin. Gp120 odpowiada za rozpoznanie CD4. HIV można podzielić na dwa szczepy: M-tropowe (R5) oraz T-tropowe (X4). R5 wykorzystują koreceptor CCR5 i wykazują tropizm do makrofagów i aktywowanych limfocytów. X4 wykorzystują koreceptor CXCR4 i wykazują tropizm do limfocytów krwi [4,7].



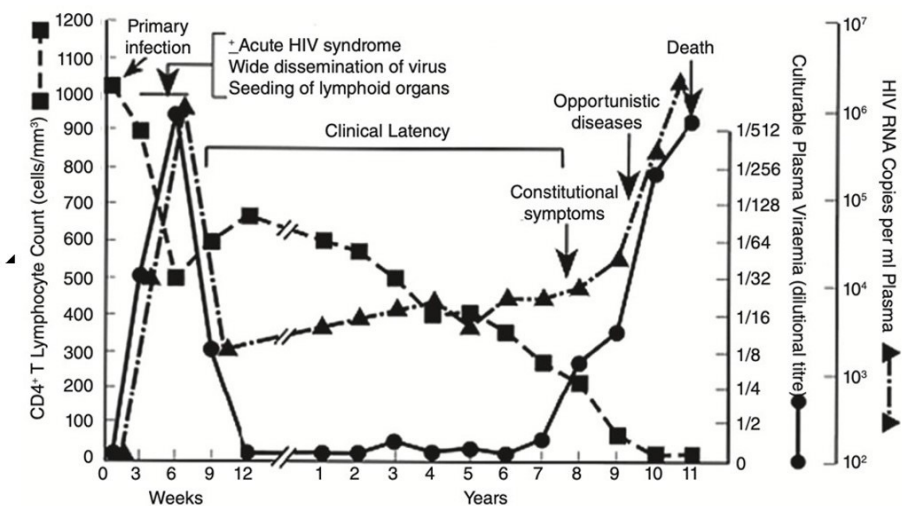
Ryc.2. Cykl replikacji HIV [4].

Transmisja

Zakażenie HIV może nastąpić przez kontakt z niektórymi płynami ustrojowymi osoby zakażonej, takimi jak krew i wydzieliny narządów płciowych. Transmisja może nastąpić przez kontakt seksualny (waginalny, analny i oralny) z nosicielem wirusa lub przedostanie się zakażonej krwi do krwiobiegu osoby zdrowej. Transmisja wirusa może również nastąpić z zakażonej matki na dziecko podczas ciąży, porodu lub karmienia piersią [8,9]. Należy jednak wspomnieć, że na transmisję HIV może wpływać ilość zakaźnego wirusa w płynie ustrojowym oraz stopień kontaktu z tym płynem ustrojowym [3].

Przebieg zakażenia

W przebiegu zakażenia HIV można wyróżnić kilka etapów. Pierwsza faza to ostre zakażenie HIV, poprzedzone okresem wylegania, trwającym od 10 do 14 dni przed wystąpieniem objawów. Do najczęstszych symptomów można zaliczyć gorączkę i złe samopoczucie, występujące w ponad 70% przypadkach. Można też zaobserwować tu bóle mięśniowe, bóle stawów, nocne poty, ból głowy, ból gardła, nudności, wymioty, anoreksja i utrata masy ciała [10]. Po wystąpieniu ww. objawów następuje okres latencji klinicznej, trwający kilka lat. W trakcie jego trwania nie występują objawy chorobowe, jednakże można zaobserwować postępujące niszczenie komórek CD4+ u osób nieleczonych. Kolejnym etapem jest rozwój choroby, czyli zespołu nabytego niedoboru odporności (ryc.3) [9].

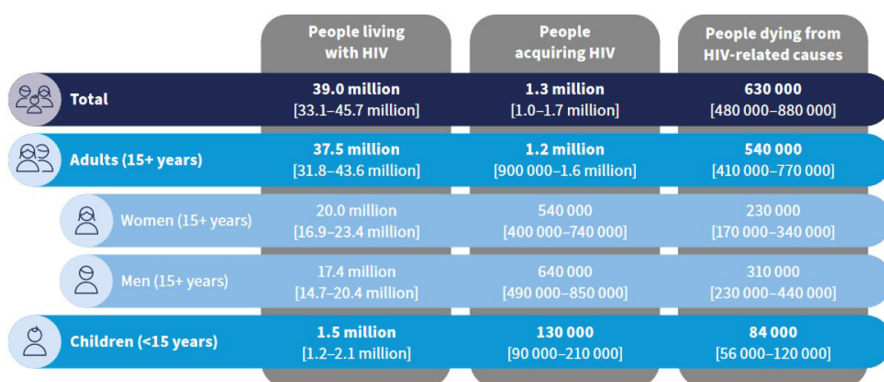


Ryc.3. Przebieg zakażenia HIV u nieleczzonego pacjenta [9]

Choroby wskaźnikowe AIDS to m.in. grzybicze zapalenie płuc, toksoplazmoza OUN, mięsak Kaposiego, półpasiec, leukoplakie włochate jamy ustnej, pleśniawki jamy ustnej oraz choroby przenoszone drogą płciową dowolnego rodzaju [11].

Epidemiologia

W 2022 liczba osób na świecie z HIV wyniosła ok. 39 milionów, w tym 1,5 miliona dzieci. W tym samym roku 1,3 miliona osób zaraziło się HIV, a 630 tysięcy osób zmarło z przyczyn związanych z HIV (ryc.4) [12].



Ryc. 4. Dane WHO z 2022 podsumowujące epidemię HIV na świecie

Do 31 grudnia 2022 r. liczba zakażonych HIV w Polsce wynosiła ponad 30 tysięcy. Liczba nowych zachorowań na AIDS wynosiła nieco ponad 4 tysiące, a prawie 1,5 tysiąca chorych zmarło [13].

Aktualnym celem WHO jest "95-95-95". Oznacza to, że do 2025 r. 95% osób z HIV powinno być świadome zakażenia, 95% znających swój status zakażenia powinno zostać poddane leczeniu oraz 95% pacjentów poddawanych leczeniu powinno mieć sflumione miano wirusa, czyli tak niski poziom wirusa w organizmie, że nie jest wykrywalny standardowymi testami laboratoryjnymi [12].

Terapie długodziałające w leczeniu pacjentów zakażonych HIV

Obecnie w leczeniu pacjentów zakażonych HIV wykorzystuje się ART (*antiretroviral therapy*), czyli terapię antyretrowirusową. Od czasu jej wprowadzenia przeżywalność osób żyjących z HIV znacznie wzrosła. W ostatnich latach

ART zostało ulepszone pod względem skuteczności oraz zminimalizowania skutków ubocznych. ART zapobiega transmisji choroby, a wczesne wykrycie i rozpoczęcie leczenia obniża ryzyko rozwoju choroby [14]. Współcześnie ART wykorzystuje leki, które oddziałują na enzymy wirusowe. Można do nich zaliczyć nukleozydowe i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, inhibitory proteazy, inhibitory fuzji oraz inhibitory integrazy [15]. Na początku 2024 r. leczeniem ARV objętych było w Polsce prawie 20 tysięcy pacjentów [13]. Jednakże mimo skuteczności ART, trwałość wirusa w rezerwuarach tkankowych nadal pozostaje główną przeszkodą w leczeniu. Co więcej, nieprzestrzeganie zaleceń może prowadzić do powstania opornych mutantów wirusa [16]. Niespełnienie zaleceń terapeutycznych może wynikać ze sposobu oraz częstotliwości podawania leku. Tabletki podaje się doustnie, co może wywołać zniechęcenie do zażywania tabletek, awersję do leków w tabletkach lub strach przed skutkami ubocznymi. W tradycyjnej formie ART trzeba podawać raz dziennie, czego skutkiem może być występowanie barier behawioralnych lub poznawczych, wynikających z obawy przed stygmatyzacją ze strony społeczeństwa [17]. Długodziałające formy antyretrowirusowych preparatów oferują innowacyjne podejście terapeutyczne, które mogłoby stanowić potrzebną alternatywną strategię zarówno w leczeniu, jak i zapobieganiu transmisji HIV [16,17]. Iniekcje mogą pomóc w zmniejszeniu obaw o zachowanie prywatności, obniżając ryzyko niezamierzonego ujawnienia zakażenia HIV poza środowiskiem klinicznym oraz związane z tym ryzyko stygmatyzacji [17].

W Polsce dostępnych jest wiele opcji ART, w tym od niedawna preparaty długodziałające (tab.1).

Tab.1. Klasy leków antyretrowirusowych i poszczególne preparaty dostępne w Polsce, w tym preparaty długodziałające [18]

NRTI	NNRTI	PI	FI	InSTI	Inhibitory koreceptora CCR-5	AI	MAB
Abakawir (ABC) Emtrycytabina (FTC) Lamiwudyna (3TC) Dizoproksyl tenofowiru (TDF) Alafenamid tenofowiru (TAF) Azydotymidyna/zydowudyna (AZT)	Efawirenz (EFV) Etrawiryna (ETV) Newirapina (NVP) Rylpiwiryna (RPV) Dorawiryna (DOR)	Atazanawir (ATV) Darunawir (DRV) Lopinawir (LPV/r) Ritonawir (r)# Sakwinawir (SQV)	Enfuwirtyd (ENF)	Raltegrawir (RAL) Elwitegrawir (EVG) Dolutegrawir (DTG) Biktegrawir (BIC) Kabotegrawir (CAB)	Marawirok (MVC)	Fostemsawir (FOS)	Ibalizumab

Warto zaznaczyć, że długodziałające preparaty iniekcyjne (LAI - *long-acting injectables*) znalazły już wcześniej zastosowanie w medycynie. Zapewniają doskonałą skuteczność i przestrzeganie zaleceń u pacjentów w leczeniu schizofrenii, raka prostaty i zaburzeń hormonalnych. LAI są również wykorzystywane w leczenie choroby Alzheimera, gdy pacjenci zapominają o przyjmowaniu leków. Należy też dodać, że randomizowane badania kontrolowane wykazały, że LAI są bardziej efektywne niż leki doustne [19].

Zarejestrowane LAI w Polsce

W leczeniu HIV w Polsce dostępnych jest kilka długodziałających terapii ART. Jedna z nich polega na oddzielnym domięśniowym wstrzyknięciu kabotegrawiru oraz rylpiwiryny, co redukuje ryzyko oporności oraz możliwość selektywnego stosowania leków [17,18]. Inne dostępne LAI na rynku Polskim to lenakapawir [18].

Kabotegrawir i rylpiwiryna stanowią najbardziej szczegółowo badaną grupę LAI. Oba leki, stosowane osobno lub razem, wykazują się wydłużonym czasem półtrwania oraz większą aktywnością przeciwwirusową w porównaniu z ART. Podawanymi doustnie Obydwa związki mają niską rozpuszczalność w wodzie, co wykorzystuje się w procesie produkcji formuły odpowiedniej do wstrzyknięcia domięśniowego. Podczas produkcji długodziałających kabotegrawiru oraz rylpiwiryny zwiększa również ich czas półtrwania z 41 i 45 godzin (w formie doustnej) do 8,5 i 20,5 tygodnia (w formie domięśniowej). Po zastrzyku domięśniowym lek uwalnia się powoli, dzięki czemu można przyjmować kolejne dawki w dłuższym odstępie czasu niż dotychczas. Tzn. zamiast codziennego przyjmowania leku, można ten okres wydłużyć o parę miesięcy Jednakże może wystąpić zmienność osobnicza pod względem czasu półtrwania, dlatego wymagane jest indywidualne dostosowanie dawki lub odstępów pomiędzy kolejnymi zastrzykami [20]. Co więcej preparaty LAI zawierające kabotegrawir i rylpiwirynę zostały zbadane pod kątem PrEP (pre-exposure prophylaxis - profilaktyka przedekspozycyjna HIV). Rylpiwiryna jako pojedynczy środek w PrEP wydaje się nie mieć większego znaczenie m.in. ze względu na niską barierę dla oporności. [20] Jednakże preparat na bazie kabotegrawiru może zostać wykorzystany w PrEP [21].

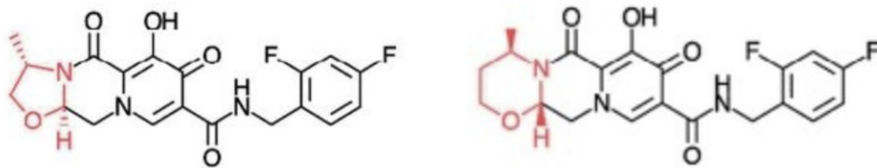
Szacuje się, że podczas trwania Programu „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” na lata 2022 – 2026, na preparaty iniekcyjne może przejść do 30% pacjentów [18].

Kabotegrawir

Kabotegrawir, analog dolutegrawiru, należy do grupy inhibitorów integrazy HIV (ryc.5). W formie doustnej kabotegrawir należy podawać codziennie w dawce 30 mg. W porównaniu do dolutegrawiru, kabotegrawir ma zdecydowanie dłuższy okres półtrwania i może być podawany domięśniowo w przedłużonych odstępach czasowych [20,22]. W przypadku domięśniowej iniekcji kabotegrawiru, należy go podać razem z rylpiwiryną raz na miesiąc lub na dwa miesiące. W przypadku comiesięcznego podania, dawka początkowa kabotegrawiru powinna wynosić 600 mg, a dawka podtrzymująca 400mg. Jeśli odstęp pomiędzy kolejnymi zastrzykami wynosi 2 miesiące, to zarówno dawka początkowa jak i dawka podtrzymująca, powinny wynosić 600 mg [17]. Tak jak wcześniej wspomniano kabotegrawir znajduje zastosowanie w PrEP. Jest to wysoce skuteczna dodatkowa opcja PrEP, która w przyszłości znacznie poszerzy możliwości zapobiegania HIV [21].

Kabotegrawir nie pobudza oraz nie hamuje cytochromów (m.in. P450), ani nie ma wpływu na inne transportery leków w wątrobie, jelitach oraz nerkach. Jest głównie metabolizowany przez UGT1A1, enzym sprzęgający bilirubinę w komórkach wątroby [22,23].

Do czynników, które mogą wpłynąć na tempo absorpcji długodziałającego kabotegrawiru można zaliczyć płeć oraz masę ciała. Badania wykazały, że wolniejsze tempo wystąpiło u osób z większą masą ciała oraz u kobiet. Różnice mogą wynikać z dystrybucji masy mięśniowej, tłuszczowej lub metody iniekcji [24].



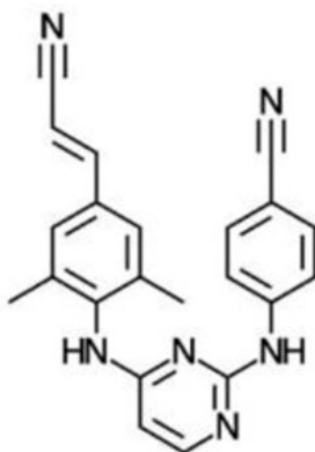
Ryc.5. Budowa kabotegrawiru (po lewej stronie) i dolutegrawiru (po stronie prawej) [20]

Rylpiwiryna

Rylpiwiryna jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy, który wykazuje aktywność przeciwko HIV opornemu na nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy pierwszej generacji (ryc.6) [25,26].

Można ją podawać doustnie lub domięśniowo. Doustnie, w dawce 25 mg, jest najczęściej podawana razem z emtrycytabiną oraz tenofowirem. Tabletkę powinna zostać spożyta razem z jedzeniem [20,26]. Jak wcześniej wspomniano, domięśniowe podanie ryłpiwiryny wykonuje się razem z kabotegrawirem. W przypadku iniekcji comiesięcznej początkowa dawka ryłpiwiryny powinna wynosić 900 mg, a dawka podtrzymująca 600 mg. Jeśli zastrzyk dokonuje się w odstępie dwumiesięcznym początkowa dawka powinna wynosić 900 mg, a dawka podtrzymująca również 900mg [17].

Ryłpiwiryna jest metabolizowana przez CYP3A4 w hepatocytach z wykorzystaniem glutationu. Ryłpiwiryna, niezależnie od stężenia, wiąże się z białkami osocza w 99% [26, 27].



Ryc.6. Budowa ryłpiwiryny [20]

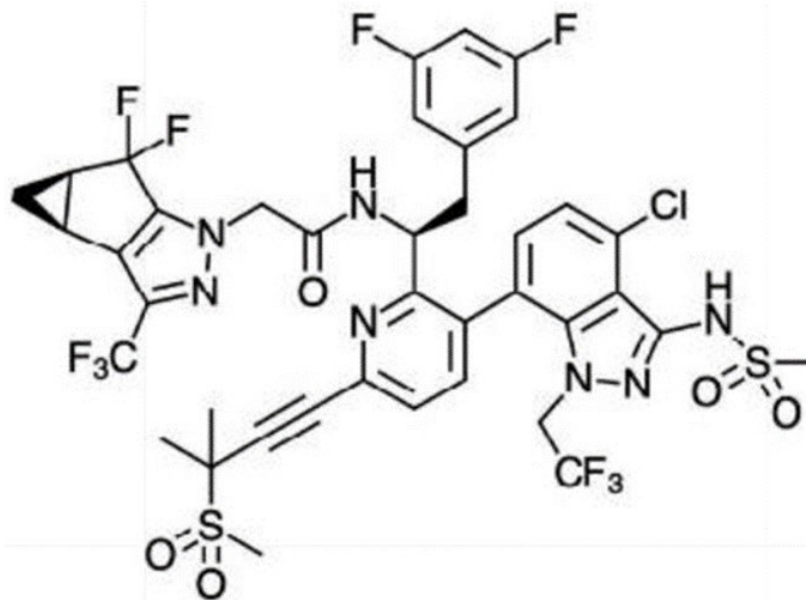
Prawdopodobnie ryłpiwiryna oraz kabotegrawir, przez ominięcie przewodu pokarmowego oraz sposób działania, eliminują ryzyko interakcji pomiędzy lekami. Doustne podanie leków narażone jest na interakcje międzylekowe ze względu na występowanie kilku mechanizmów, np. zmiany pH w żołądku, chelatacja inhibitorów integrazy oraz hamowanie lub indukcja enzymów metabolizujących leki. Jednakże zdobyte do tej pory dane nie są jednoznaczne i konieczne jest przeprowadzenie większej ilości badań zajmujących się wpływem ryłpiwiryny oraz kabotegrawiru podanych domięśniowo na interakcje między lekami [27].

Lenakapawir

Lenakapawir to wieloetapowy selektywny inhibitor kapsydu HIV-1. Wiąże się bezpośrednio z połączeniem pomiędzy białkowymi podjednostkami kapsydu. Działanie leku polega na hamowaniu replikacji HIV-1 przez zakłócenie m.in. zależnego od kapsydu wychwytu przez jądro prowirusowego DNA HIV-1, składowania i uwalniania wirusa oraz tworzenia kapsydu [28].

Lenakapawir jest podawany doustnie oraz podskórnie. Terapię należy rozpocząć przyjęciem doustnym 600 mg lenakapawiru dnia pierwszego oraz drugiego. Dnia ósmego dawka doustna powinna wynosić 300 mg. Piętnastego dnia można rozpocząć podskórne wstrzykiwanie leku. Pierwsza podskórna dawka powinna wynosić 927 mg, każda następna dawka powinna również wynosić 927 mg i powinna być podawana co 6 miesięcy [17,28-30].

Lenakapawir jest substratem CYP3A, P-gp i UGT1A1. Inhibitory tych substancji mogą przyczynić się do zmniejszenia stężenia lenakapawiru w osoczu, co może powodować utratę działania terapeutycznego oraz rozwój oporności [28]. Najczęstsze działania niepożądane po podaniu leku związane były z formą podania, tzn. wystąpiły łagodne reakcje w obrębie miejsca wstrzyknięcia preparatu oraz nudności [28,29].



Ryc.7. Budowa lenakapawiru [20]

LAI niezarejestrowane w Polsce lub w fazie badań

Ibalizumab

Ibalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (PM) IgG4. Jest to pierwsze PM zatwierdzone przez FDA, szczególnie jeśli jest podawane z innymi preparatami przeciwwirusowymi. Ibalizumab został wprowadzony na rynek UE 26 września 2019 roku. Jednakże 1 stycznia 2023 preparat został wycofany z obrotu z powodów komercyjnych [17,20,31].

Mechanizm działania ibalizumabu opiera się na inhibicji HIV-1 ukierunkowanym na domenę 2 CD4. Ibalizumab blokuje szperek HIV-1 przed zakażeniem limfocytów T CD4+ oraz uniemożliwia wniknięcie cząsteczek wirusa do komórek gospodarza [32].

Ibalizumab należy podawać dożylnie. Dawka nasycająca powinna wynosić 320 mg na dobę przez 3 dni, a dawka podtrzymująca 320 mg na tydzień [17,20,32].

W fazie badań znajdują się również inne PM [17,20].

Islatrawir

Islatrawir należy do grupy nukleozydowych inhibitorów translokacji odwrotnej transkryptazy (ryc.8). Wykazuje silną aktywność wobec HIV-1 oraz innym wielolekoopornym szczepom HIV, szczególnie M184V. Jego czas półtrwania w formie doustnej wynosi od 78,5 do 128 godzin. Prawdopodobnie po domięśniowym podaniu czas ten może się wydłużyć do 10 dni. Islatrawir nie hamuje działania UGT1A1, P450 oraz innych transporterów wątrobowych [33,34].



Ryc.8. Budowa Islatrawiru

Albuwirtyd

Albuwirtyd jest preparatem zarejestrowanym w Chinach. Jest to chemicznie zmodyfikowany peptyd pochodzący z sekwencji gp41 [35]. Albuwirtyd podawany jest dożylnie. Dawka nasycająca wynosi 320 mg na dobę przez pierwsze 3 dni, a dawka podtrzymująca 320 mg na tydzień. Albuwirtyd najlepiej stosować z innymi ART [17].

Inhibitor kapsydu HIV GS-6207

Mechanizm działania tego leku jest unikalny, a mutacje oporności wybrane *in vitro* różnią się od mutacji wybranych przez jakikolwiek inny lek ART. Badania wykazały, że pojedyncze podskórne wstrzyknięcie zawiesiny GS-6207 w dawkach 100, 300 lub 450 mg powodowało, że średnie stężenia w osoczu były równe lub wyższe od EC95 skorygowanego o białko przez co najmniej 12 tygodni [36].

Skuteczność LAI

Przeprowadzone zostało badanie pośrednie, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa długodziałających kabotegrawiru i rylpiwiryny z lekami podawanymi doustnie. Badanie trwało 48 tygodni i zostało przeprowadzone u uczestników z wirusologicznie stłumionym zakażeniem HIV-1 i leczonych wcześniej preparatami stosowanymi doustnie. Jednej grupie podawano co 8 tygodni LAI, a drugiej codzienną, standardową terapię przeciwretrowirusową. Wyniki badania wykazały, że LAI nie wykazuje statystycznie żadnych znaczących różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z codziennymi doustnymi schematami leczenia ART [37].

W innym badaniu wykazano, że u 93% pacjentów objętych terapią LAI leczenie zakończyło się sukcesem (RNA HIV-1 <50 kopii/ml) w 48 tygodniu, co stanowi wynik porównywalny do codziennego leczenia standardowymi tabletkami [38].

Problemy związane z LAI w leczeniu pacjentów z HIV

Mimo, że LAI wydają się obiecującymi i efektywnymi preparatami w leczeniu pacjentów z HIV, to terapia nimi nie pozostaje bez wad. Występowanie czynników niepowodzenia leczenia, przerwy w leczeniu czy brak danych

statystycznych na temat kobiet w ciąży lub dzieci to jedne z problemów z którymi boryka się terapia LAI.

Czynniki przewidujące niepowodzenia leczenia

Osoby z podtypem A6/A1 HIV-1, BMI powyżej 30 kg/m² są szczególnie narażone na niepowodzenie leczenia długodziałającego. Również mutacje związane z opornością na ryłpiwiryne przyczyniają się do braku efektów. Niektóre przypadki niepowodzenia wirusologicznego nie są wyjaśnione, a ich czynniki ryzyka są ciągle badane [39-41].

Przerwy w leczeniu

Jedną z przyczyn niepowodzenia terapii mogą być przerwy w leczeniu. W przypadku planowanej przerwy, wynikającej z niemożliwości przeniesienia wizyty o ± 7 dni należy zastosować kabotegrawir 30 mg + ryłpiwiryne 25 mg raz dziennie doustnie przez okres występujący pomiędzy dawkami tj. 1-2 miesiące. Nieplanowana przerwa, bez konsultacji z lekarzem i trwająca dłużej niż ± 7 dni, jest dużo większym problemem, ponieważ stwarza ryzyko rozwoju oporności. Jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na powrót do leczenia LAI to należy jak najszybciej do niego powrócić [42].

Terapia długodziałająca w okresie ciąży

Do tej pory istnieją tylko minimalne dane na temat osób z HIV w ciąży lub po porodzie, które rozpoczynają lub kontynuują długodziałające ART [17, 27].

Zmiany fizjologiczne w okresie ciąży mogą wpłynąć na zmianę kinetyki lub dynamiki leków. Może to prowadzić do zmian we wchłanianiu, transporcie, metabolizmie lub eliminacji leku z organizmu. Dlatego kluczowa jest ocena działania LAI w okresie ciąży [43].

Terapia długodziałająca u dzieci

Największym problemem w optymalizacji LAI u dzieci stanowią szybkie zmiany masy ciała, wzrostu i metabolizmu. W dwóch badaniach dzieci i młodzieży, podczas których oceniano długodziałające kabotegrawir i ryłpiwiryne, użyto specjalne modele, które pozwoliłyby przewidzieć początkową dawkę

w odpowiednich przedziałach wagowych. Jednakże standardowe przedziały wagowe nie uwzględniają szybkich zmian w składzie ciała, ograniczając w ten sposób użyteczność tych modeli.

Wpływ na skuteczność LAI może też mieć objętość zastrzyków, wielkość igieł oraz metoda podania [17, 44].

Podsumowanie

Przełomem w leczeniu pacjentów z HIV było wynalezienie ART, w ramach którego leki podawane są codziennie i doustnie. Jednakże mimo swojej wysokiej efektywności nie jest to terapia idealna. Pacjenci zmuszeni do codziennego spożywania tabletek boją się przypadkowego ujawnienia choroby i wynikającej z tego stygmatyzacji. Codzienne zażywanie tabletek obniża również komfort życia i może powodować awersję do leków. Alternatywą tego leczenia może być terapia długodziałająca, która opiera się na domięśniowym, podskórnym lub dożylnym wstrzykiwaniu preparatów. LAI dzięki swojej formule mają dłuższy okres półtrwania i uwalniają się powoli, co zwiększa czas pomiędzy kolejnymi podaniami leków. Obecnie w Polsce dostępna jest terapia długodziałającymi, kabotegrawirem, rylpiwiryną oraz lenakapawirem. Innymi dopuszczonymi na świecie lub w fazie badań LAI w leczeniu pacjentów HIV są islatrawir, albuwirtyd lub inhibitor kapsydu HIV GS-6207. Są to preparaty niezwykle efektywne oraz bezpieczne, jednakże nie są bez wad. Występują pewne czynniki ryzyka takie jak wysokie BMI czy oporność na niektóre szczepy. Co więcej, brak jest również danych dotyczących leczenia osób w ciąży oraz dzieci preparatami długodziałającymi.

Referencje

- [1] <https://www.gov.pl/web/zdrowie/hiv-i-aids>
- [2] Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2011;1(1):a006841-a006841. doi:10.1101/cshperspect.a006841
- [3] Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev*. 1993;57(1):183-289. doi:10.1128/mr.57.1.183-289.1993

- [4] Emanuele Fanales-Belasio, Mariangela Raimondo, Barbara Suligoj, Stefano Buttò. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(1). doi:10.4415/ANN_10_01_02
- [5] Dalglish AG. HIV types and testing. *Current Opinion in Immunology*. 1991;3(4):543-546. doi:10.1016/0952-7915(91)90018-v
- [6] Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Reviews in Medical Virology*. 2013;23(4):221-240. doi:10.1002/rmv.1739
- [7] Turner BG, Summers MF. Structural biology of HIV 1 Edited by P. E. Wright. *Journal of Molecular Biology*. 1999;285(1):1-32. doi:10.1006/jmbi.1998.2354
- [8] Co musisz wiedzieć o HIV i AIDS bez względu na to, gdzie mieszkasz czy pracujesz. Krajowe Centrum ds. AIDS od 2001 roku. <https://aids.gov.pl/publikacje/179/>
- [9] Lucas S, Nelson AM. <sc>HIV</sc> and the spectrum of human disease. *The Journal of Pathology*. 2014;235(2):229-241. doi:10.1002/path.4449
- [10] Self WH. Acute HIV Infection: Diagnosis and Management in the Emergency Department. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2010;28(2):381-392. doi:10.1016/j.emc.2010.01.002
- [11] Vogel M, Schwarze-Zander C, Wasmuth JC, Spengler U, Sauerbruch T, Rockstroh JK. The Treatment of Patients With HIV. *Deutsches Ärzteblatt international*. Published online 19 lipiec 2010. doi:10.3238/arztebl.2010.0507
- [12] WHO. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0294-who-hiv-epi-factsheet-v7.pdf?sfvrsn=5cbb3393_7
- [13] Podstawowe informacje epidemiologiczne HIV i AIDS w Polsce – dane od początku epidemii 1985 r.) do 31 grudnia 2022 r. https://aids.gov.pl/hiv_aids/450-2-2/
- [14] Katz IT, Maughan-Brown B. Improved life expectancy of people living with HIV: who is left behind? *The Lancet HIV*. 2017;4(8):e324-e326. doi:10.1016/s2352-3018(17)30086-3

- [15] Bandera A, Gori A, Clerici M, Sironi M. Phylogenies in ART: HIV reservoirs, HIV latency and drug resistance. *Current Opinion in Pharmacology*. 2019;48:24-32. doi:10.1016/j.coph.2019.03.003
- [16] Huerta L. Editorial: Anti-infective 2020: HIV—From pathogenesis to treatment. *Current Opinion in Pharmacology*. 2020;54:x-xii. doi:10.1016/j.coph.2020.12.001
- [17] Nachega JB, Scarsi KK, Gandhi M, i in. Long-acting antiretrovirals and HIV treatment adherence. *The Lancet HIV*. 2023;10(5):e332-e342. doi:10.1016/s2352-3018(23)00051-6
- [18] RZĄDOWY PROGRAM POLITYKI ZDROWOTNEJ p.n. „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” na lata 2022 – 2026
- [19] Chaudhary K, Patel MM, Mehta PJ. Long-Acting Injectables: Current Perspectives and Future Promise. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2019;36(2):137-181. doi:10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2018025649
- [20] Thoueille P, Choong E, Cavassini M, Buclin T, Decosterd LA. Long-acting antiretrovirals: a new era for the management and prevention of HIV infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;77(2):290-302. doi:10.1093/jac/dkab324
- [21] Spinelli MA, Grinsztejn B, Landovitz RJ. Promises and challenges: cabotegravir for preexposure prophylaxis. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2022;17(4):186-191. doi:10.1097/coh.0000000000000733
- [22] Whitfield T, Torkington A, van Halsema C. Profile of cabotegravir and its potential in the treatment and prevention of HIV-1 infection: evidence to date. *HIV*. 2016;Volume 8:157-164. doi:10.2147/hiv.s97920
- [23] Benítez-Gutiérrez L, Soriano V, Requena S, Arias A, Barreiro P, de Mendoza C. Treatment and prevention of HIV infection with long-acting antiretrovirals. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(5):507-517. doi:10.1080/17512433.2018.1453805
- [24] Trezza C, Ford SL, Spreen W, Pan R, Piscitelli S. Formulation and pharmacology of long-acting cabotegravir. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2015;10(4):239-245. doi:10.1097/coh.0000000000000168

- [25] Jackson A, McGowan I. Long-acting rilpivirine for HIV prevention. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2015;10(4):253-257. doi:10.1097/coh.0000000000000160
- [26] Ripamonti D, Bombana E, Rizzi M. Rilpivirine: drug profile of a second-generation non-nucleoside reverse transcriptase HIV-inhibitor. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2013;12(1):13-29. doi:10.1586/14787210.2014.863708
- [27] Hodge D, Back DJ, Gibbons S, Khoo SH, Marzolini C. Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(7):835-853. doi:10.1007/s40262-021-01005-1
- [28] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220817156456/anx_156456_pl.pdf
- [29] Hitchcock AM, Kufel WD, Dwyer KAM, Sidman EF. Lenacapavir: A novel injectable HIV-1 capsid inhibitor. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2024;63(1):107009. doi:10.1016/j.ijantimicag.2023.107009
- [30] Tuan J, Ogbuagu O. Lenacapavir: a twice-yearly treatment for adults with multidrug-resistant HIV infection and limited treatment options. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2023;21(6):565-570. doi:10.1080/14787210.2023.2203913
- [31] https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-trogarzo-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf
- [32] https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information_pl.pdf
- [33] Kim YS. Long-Acting Injectable Antiretroviral Agents for HIV Treatment and Prevention. *Infect Chemother*. 2021;53(4):686. doi:10.3947/ic.2021.0136
- [34] Weld ED, Rana MS, Dallas RH, i in. Interest of Youth Living With HIV in Long-Acting Antiretrovirals. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2019;80(2):190-197. doi:10.1097/qai.0000000000001896

- [35] Zhang H, Jin R, Yao C, i in. Combination of long-acting HIV fusion inhibitor albuviride and LPV/r showed potent efficacy in HIV-1 patients. *AIDS Res Ther.* 2016;13(1). doi:10.1186/s12981-016-0091-1
- [36] Flexner C, Owen A, Siccardi M, Swindells S. Long-acting drugs and formulations for the treatment and prevention of HIV infection. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2021;57(1):106220. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106220
- [37] Chounta V, Snedecor SJ, Wu S, Van de Velde N. Indirect comparison of 48-week efficacy and safety of long-acting cabotegravir and rilpivirine maintenance every 8 weeks with daily oral standard of care antiretroviral therapy in participants with virologically suppressed HIV-1-infection. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1). doi:10.1186/s12879-022-07243-3
- [38] Rizzardini G, Overton ET, Orkin C, i in. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2020;85(4):498-506. doi:10.1097/qai.0000000000002466
- [39] Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, i in. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. *AIDS.* 2021;35(9):1333-1342. doi:10.1097/qad.0000000000002883
- [40] Bettonte S, Berton M, Stader F, Battegay M, Marzolini C. Effect of Obesity on the Exposure of Long-acting Cabotegravir and Rilpivirine: A Modeling Study. *Clinical Infectious Diseases.* Published online 3 luty 2024. doi:10.1093/cid/ciae060
- [41] Halani S, Tan D, Andany N. Long-acting injectable antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults. *CMAJ.* 2024;196(10):E341-E342. doi:10.1503/cmaj.231498
- [42] Patel P, Teichner P, Elliot E, i in. Practical dosing guidance for the management of clinician-administered injections of long-acting cabotegravir and rilpivirine. *Therapeutic Advances in Infection.* 2023;10. doi:10.1177/20499361231214626

- [43] Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Seminars in Perinatology*. 2015;39(7):512-519. doi:10.1053/j.semperi.2015.08.003
- [44] Han WM, Law MG, Egger M, i in. Global estimates of viral suppression in children and adolescents and adults on antiretroviral therapy adjusted for missing viral load measurements: a multiregional, retrospective cohort study in 31 countries. *The Lancet HIV*. 2021;8(12):e766-e775. doi:10.1016/s2352-3018(21)00265-4

POTENCJALNE ZASTOSOWANIE SARS-COV-2 W IMMUNOTERAPII NOWOTWORÓW - PERSPEKTYWY I OGRANICZENIA

**Dominika Kaczyńska¹, Michał Bielówka¹, Kinga Kwiatkowska²,
Oliwia Wydmańska², Alicja Pluta³, Jakub Staniszewski²**

1. Studenckie Koło Naukowe Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
3. Collegium Medicum im. dr. Władysława Biegańskiego Uniwersytetu Jana Długosza w Częstochowie

Abstrakt: Nowotwory stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, a ich leczenie często wiąże się z poważnymi skutkami ubocznymi. W ostatnich latach zainteresowanie naukowe skupiło się na immunoterapii nowotworów, w tym na zastosowaniu wirusów onkolitycznych, które selektywnie niszczą komórki nowotworowe. W kontekście pandemii COVID-19, wirus SARS-CoV-2, wykazał zdolność do modulacji układu odpornościowego i efektywnego wnikanía do komórek. Badania nad wykorzystaniem SARS-CoV-2 w immunoterapii nowotworów są wstępne, jednak wyniki sugerują zarówno potencjalne korzyści, jak i wyzwania. Mechanizmy molekularne wskazują, że SARS-CoV-2 może mieć działanie onkolityczne poprzez indukcję odpowiedzi immunologicznej i bezpośrednią cytotoksyczność wobec komórek nowotworowych, zwłaszcza w przypadku chłoniaków. Jednak istnieją również obawy dotyczące jego onkogennego potencjału oraz ryzyka infekcji zdrowych komórek. Przykłady kliniczne pokazują spontaniczne remisje nowotworów u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2, co sugeruje, że wirus może stymulować przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną. Zastosowanie tego wirusa w terapii nowotworów wymaga dalszych badań, aby zrozumieć pełny zakres jego działania oraz potencjalnie w przyszłości opracować bezpieczne i skuteczne strategie terapeutyczne.

Słowa kluczowe: immunoterapia, nowotwory, SARS-CoV-2

Abstract: Cancers are one of the leading causes of death worldwide, and their treatment is often associated with serious side effects. In recent years, scientific interest has focused on cancer immunotherapy, including the use of oncolytic viruses that selectively destroy cancer cells. In the context of the COVID-19 pandemic, the SARS-CoV-2 virus has demonstrated the ability to modulate the immune system and effectively enter cells. Research on the use of SARS-CoV-2 in cancer immunotherapy is preliminary, but results suggest both potential benefits and challenges. Molecular mechanisms indicate that SARS-CoV-2 may have oncolytic effects by inducing an immune response and directly exerting cytotoxicity against cancer cells, particularly in the case of lymphomas. However, there are also concerns regarding its oncogenic potential and the risk of infecting healthy cells. Clinical examples show spontaneous tumor remissions in patients infected with SARS-CoV-2, suggesting that the virus may stimulate an anti-tumor immune response. The application of this virus in cancer therapy requires further research to understand the full scope of its effects and potentially develop safe and effective therapeutic strategies in the future.

Keywords: immunotherapy, cancers, SARS-CoV-2

Wstęp

Nowotwory, jako jedna z głównych przyczyn zgonów na świecie, to heterogenna grupa chorób charakteryzujących się niekontrolowanym wzrostem i rozprzestrzenianiem się nieprawidłowych komórek [1].

W miarę postępu badań nad nowotworami, zrozumienie ich biologii, epidemiologii oraz dostępnych metod leczenia ulega ciągłym zmianom, prowadząc do coraz bardziej zaawansowanych i skutecznych strategii terapeutycznych [2].

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* WHO), zachorowalność na nowotwory rośnie w skali globalnej, co jest ściśle związane ze zmianami stylu życia, wydłużającą się jego średnią długością, a także narastającą ekspozycją na czynniki ryzyka onkogenezy [3].

Szacuje się, że w 2020 roku u około 19,3 miliona osób zdiagnozowano nowotwór, ponadto 10 milionów chorych zmarło z powodu tej choroby. Nowotwory, które aktualnie najczęściej występują na świecie to rak piersi, rak płuc, rak prostaty oraz rak jelita grubego [4]. Dodatkowo zaobserwowano zależność w częstości występowania i umieralności na nowotwory od regionu geograficznego, co jest wynikiem złożonych interakcji środowiskowych, genetycznych i socjoekonomicznych [5].

Nowotwory powstają w wyniku złożonego procesu kancerogenezy, który obejmuje zmiany genetyczne i epigenetyczne prowadzące do niekontrolowanego wzrostu komórek. Mutacje w kluczowych genach, takich jak geny supresorowe i protoonkogeny, powodują utratę kontroli nad cyklem komórkowym [6]. Czynniki zewnętrzne, takie jak promieniowanie, substancje chemiczne i wirusy, mogą

inicjować te zmiany. Z czasem komórki gromadzą dalsze mutacje, mogą stać się bardziej złośliwe, potrafią naciekać otaczające tkanki i tworzyć przerzuty. Zrozumienie tych mechanizmów jest kluczowe dla opracowania skutecznych metod diagnostyki i terapii nowotworów [7].

Aktualnie fundamentem są tradycyjne metody leczenia nowotworów, obejmujące chirurgię, chemioterapię oraz radioterapię, których główną wadą są poważne skutki uboczne, ponadto wiele złośliwych nowotworów w szczególności rozpoznanych w późnych stadiach, wciąż pozostaje nieuleczalna, co jest przyczyną poszukiwania nowych terapii [8]. Najbardziej obiecujące nowoczesne terapie to immunoterapia, terapia celowana oraz terapie genowe. Głównymi zaletami wymienionych wyżej terapii jest znacznie mniejsza ilość skutków ubocznych, oraz możliwość zdecydowanie bardziej spersonalizowanych metod leczenia nowotworów [9].

Przełomowym narzędziem w leczeniu nowotworów jest wirusoterapia nowotworów, która wykorzystuje genetycznie modyfikowane wirusy. Ta metoda obiecuje znaczną skuteczność dzięki specyficzności działania wirusów onkolitycznych, które są projektowane w celu infekowania i eliminowania komórek nowotworowych, pozostawiając zdrowe tkanki nienaruszone [10].

Liczne wirusy onkolityczne są obecnie badane w ramach badań klinicznych, w tym adenowirusy, wirusy herpes simplex, wirusy reowirusa i wirusy vaccinia. Przykładem zaawansowanego klinicznie wirusa onkolitycznego jest *Talimogene laherparepvec* (T-VEC), zmodyfikowany wirus opryszczki pospolitej, który został zatwierdzony do leczenia czerniaka [11, 12].

Koronawirusy, z uwagi na ich zdolność do modulacji układu odpornościowego i efektywnego wnikania do komórek, stanowią interesujący obiekt badań w kontekście terapii przeciwnowotworowych. Drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* SARS-CoV-2) znany głównie jako czynnik wywołujący pandemię COVID-19, posiada unikalne cechy, które mogą być wykorzystane w onkolitycznej immunoterapii [13]. Przykłady wstępnych badań wskazują na potencjalne korzyści z wykorzystania SARS-CoV-2 w terapii nowotworów, jednak istnieją także poważne wyzwania i kwestie etyczne, które muszą być dokładnie przeanalizowane [14].

W niniejszej pracy zostaną omówione powyższe aspekty, a także onkogenne mechanizmy molekularne wirusa i potencjalne strategie wykorzystania SARS-CoV-2 w onkolitycznej immunoterapii nowotworów.

Charakterystyka koronawirusa SARS-Cov-2

SARS-CoV-2, etiologiczny czynnik wywołujący pandemię COVID-19, jest wirusem RNA należącym do rodziny *Coronaviridae*, podrodziny *Orthocoronaviridae*, rodzaju *Betacoronavirus* i podrodzaju *Sarbecovirus*. Genom wirusa składa się z jednoniciowego RNA o dodatniej polarności, obejmującego około 30 tysięcy nukleotydów, co plasuje go w grupie największych znanych wirusów RNA. Struktura wirionu SARS-CoV-2 jest kulista, z wyraźnymi wypustkami na powierzchni, znanymi jako białka kolca (S), które nadają mu charakterystyczny wygląd w mikroskopie elektronowym [15].

Kluczowym elementem odpowiedzialnym za zakaźność SARS-CoV-2 jest wyżej wspomniane białko S, które odgrywa decydującą rolę w procesie infekcji komórek gospodarza. Składa się ono z dwóch podjednostek: S1, zawierającej domenę wiążącą receptor, oraz S2, odpowiedzialnej za fuzję wirusa z błoną komórkową gospodarza. Interakcja między domeną wiążącą receptor (ang. *receptor-binding domain* RBD) a receptorem enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ang. *angiotensin-converting enzyme 2* ACE2) na powierzchni komórek docelowych jest kluczowym etapem wnikania wirusa do komórki. Po związaniu RBD z ACE2, proteazy komórkowe takie jak transbłonowa proteaza serynowa typu 2 (ang. *transmembrane protease, serine 2* TMPRSS2) proteolitycznie aktywują białko S, umożliwiając fuzję błon wirusowej i komórkowej [16, 17].

Genom SARS-CoV-2 koduje cztery główne białka strukturalne: białko kolca (S), białko otoczki (E), tworzące kanał jonowy [18], białko błonowe (M), wiążące inne białka strukturalne wirusa [19], oraz białko nukleokapsydu (N), biorące udział w pakowaniu RNA i uwalnianiu cząstek wirusa [20]. Ponadto, koduje on również szereg białek niezbędnych do replikacji, transkrypcji oraz modulacji odpowiedzi immunologicznej gospodarza, w tym polimerazę RNA zależną od RNA (ang. *RNA-dependent RNA polymerase* RdRp), egzonukleazę (ang. *exonuclease* ExoN) oraz różnorodne białka pomocnicze i akcesoryjne [21].

Wysoka zmienność genetyczna SARS-CoV-2 prowadzi do powstawania licznych wariantów z różnymi mutacjami w genie S, szczególnie w domenie RBD. Te mutacje mogą wpływać na zdolność wirusa do wiązania się z receptorem ACE2, zakaźność oraz skuteczność neutralizacji przez przeciwciała [22]. SARS-CoV-2 charakteryzuje się również zdolnością do skutecznego unikania odpowiedzi immunologicznej gospodarza poprzez różne mechanizmy regulacyjne, w tym supresję interferonów typu I i III, przyczyniając się do jego wysokiej zakaźności i patogenności [23].

Epidemiologicznie, SARS-CoV-2 wykazuje szeroką skalę transmisji poprzez drogę kropelkową, kontakt bezpośredni oraz potencjalnie drogą powietrzną jako aerozol w zamkniętych przestrzeniach. Wirus może być wykrywany w różnych płynach ustrojowych, co sugeruje możliwość transmisji poprzez kontakty pośrednie. Wysoka zakaźność wirusa, w połączeniu z jego zdolnością do szybkiego rozprzestrzeniania się, stanowi znaczące wyzwanie dla systemów zdrowotnych na całym świecie [24, 25].

Covid-19 u pacjentów z nowotworami

Zakażenie wirusem SARS-CoV-2, odpowiedzialnym za chorobę COVID-19, ma istotny wpływ na pacjentów onkologicznych, ze względu na złożone mechanizmy oddziaływania pomiędzy wirusem a procesami nowotworowymi. Istnieją trzy główne obszary, w których te interakcje są szczególnie widoczne: wpływ immunosupresji, reakcje zapalne oraz bezpośrednie działanie wirusa na komórki nowotworowe.

Pacjenci z nowotworami, poddawani chemioterapii, radioterapii czy terapiom celowanym, oprócz zwalczania komórek nowotworowych, jednocześnie uszkadzają zdrowe komórki, w tym te odpowiedzialne za odpowiedź immunologiczną. To sprawia, że pacjenci onkologiczni są bardziej podatni na infekcje, w tym na zakażenie SARS-CoV-2. Wirus dodatkowo eksploatuje osłabiony układ odpornościowy, prowadząc do poważniejszych objawów i wyższego ryzyka zgonu, szczególnie gdy wykorzystują się immunosupresję nakierowaną na upośledzenie działania limfocytów B. Immunosupresja sprzyja również długotrwałemu utrzymywaniu się wirusa w organizmie, co może komplikować leczenie zarówno COVID-19, jak i samego nowotworu [26 - 28].

Zakażenie SARS-CoV-2 wywołuje silną odpowiedź zapalną, która może mieć destrukcyjny wpływ na organizm pacjenta. Cytokiny, takie jak IL-6, są uwalniane w dużych ilościach, prowadząc do "burzy cytokinowej". Ta nadmierna reakcja zapalna może uszkadzać tkanki i narządy, w tym także te, które są już osłabione przez proces nowotworowy. Dodatkowo, przewlekły stan zapalny może stymulować progresję nowotworów, ponieważ zapalenie jest znane z promowania angiogenezy, czyli tworzenia nowych naczyń krwionośnych, które odżywiają guz. Ponadto, chroniczne zapalenie może indukować mutacje DNA w komórkach, co może sprzyjać karcynogenezie [29, 30].

SARS-CoV-2 może bezpośrednio oddziaływać na komórki nowotworowe poprzez interakcję z receptorami ACE2, które są wykorzystywane przez wirus

do wnikania do komórek. Ekspresja tych receptorów jest zróżnicowana w różnych typach nowotworów, co może wpływać na sposób, w jaki wirus oddziałuje z guzem. Komórki nowotworowe mogą wykazywać wyższy ich poziom w porównaniu z sąsiadującymi z nimi prawidłowymi komórkami, a zatem mogą potencjalnie być bardziej podatne na zakażenie wirusem SARS-CoV-2. W niektórych przypadkach, obecność wirusa może prowadzić do apoptozy, czyli programowanej śmierci komórkowej, hamując wzrost nowotworu. Z drugiej strony, w pewnych sytuacjach, interakcja z wirusem może promować przeżycie i proliferację komórek nowotworowych [31, 32].

Interakcje między SARS-CoV-2 a nowotworami stwarzają liczne wyzwania terapeutyczne. Pacjenci z nowotworami litymi lub układu krwiotwórczego są bardziej narażeni na ciężki przebieg COVID-19 i śmiertelność z tym związaną, co wymaga szczególnej uwagi w ich leczeniu. Standardowe terapie onkologiczne mogą być modyfikowane w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia i powikłań związanych z COVID-19. Na przykład, dawki chemioterapii mogą być zredukowane, a zabiegi chirurgiczne odkładane, co jednak może wpływać negatywnie na skuteczność leczenia nowotworu [33, 34]. Zastosowanie immunoterapii, która moduluje odpowiedź immunologiczną, staje się przedmiotem intensywnych badań, mających na celu zrozumienie, jak najlepiej zintegrować te metody w leczeniu pacjentów z współistniejącymi zakażeniami SARS-CoV-2 i nowotworami [35 - 37].

SARS-Cov-2 jest wirusem onkogennym czy onkolitycznym?

Związek pomiędzy SARS-CoV-2 a nowotworami wzbudził znaczne zainteresowanie naukowe w celu zrozumienia, czy wirus ten może promować onkogenezę lub wykazywać efekty onkolityczne na komórki nowotworowe. Obecne badania ukazują skomplikowaną grę potencjalnych mechanizmów, które mogą prowadzić do tego, że SARS-CoV-2 albo promuje tworzenie nowotworów, albo alternatywnie, hamuje ich wzrost [38].

Onkogenny potencjał wirusa

Nowe, lecz kontrowersyjne dowody sugerują, że SARS-CoV-2, podobnie jak wirusy nowotworowe, może mieć onkogenny potencjał poprzez wpływanie na centralne szlaki metaboliczne, powodowanie uszkodzeń tkanek oraz modulowanie kluczowych białek supresorowych nowotworów, zwłaszcza przy długim okresie zakażenia wirusem. Może on zwiększać tempo produktywności nowotworu

poprzez zwiększenie stosunku metabolicznego glikolizy do β -oksydacji kwasów tłuszczowych w komórkach nowotworowych, indukować przebudowę metaboliczną nukleotydów nowotworowych, indukować zmianę kształtu guza poprzez translację oraz zwiększać skład spliceosomów guza [39 - 42].

Udokumentowano również interakcje SARS-CoV-2 z kluczowymi elementami komórkowymi zaangażowanymi w onkogenezę, takimi jak białko retinoblastomy (ang. *retinoblastoma protein* pRB) i p53. Niestrukuralne białko 15 (ang. *non-structural protein 15* Nsp15) wirusa oddziałuje z pRB, promując jego ubikwitynację i degradację, co upośledza jego funkcje supresorowe nowotworów. Ponadto, niestrukuralne białko 3 (ang. *non-structural protein 3* Nsp3) ułatwia degradację p53 poprzez szlak ubikwityna-proteasom, stabilizując RCHY1, ligazę ubikwityny E3, która celuje w p53 do degradacji. Destabilizacja zarówno pRB, jak i p53 znacząco zaburza komórkową kontrolę nad cyklem komórkowym i apoptozą, tworząc środowisko sprzyjające transformacji komórek i rozwojowi nowotworów [43- 46].

Innym proponowanym mechanizmem jest modulacja autofagii. Otwarte ramię odczytu 8 (ang. *Open Reading frame 8* ORF8) SARS-CoV-2 oddziałuje z p62, receptorem autofagii. Poprzez sekwestrację p62 w płynne krople ORF8/p62, SARS-CoV-2 hamuje ER-fagię i promuje tworzenie pęcherzyków replikacyjnych wirusa, ostatecznie zaburzając normalne szlaki autofagii. Te zaburzenia mogą przyczyniać się do akumulacji uszkodzonych mitochondriów i reaktywnych form tlenu (ang. *Reactive Oxygen Species* ROS), co z kolei promuje niestabilność genomową, co sprzyja onkogenezie [47].

Chociaż SARS-CoV-2 wykazuje potencjał onkogeny in vitro, większość infekcji jest krótkotrwała, co podważa jego klasyfikację jako wirusa onkogenego. Długotrwała interakcja między wirusem a gospodarzem jest kluczowa dla rozwoju nowotworów, co odróżnia SARS-CoV-2 od klasycznych onkowirusów [15, 48, 49].

Onkolityczny potencjał wirusa

Z drugiej strony, niektóre przypadki raportują onkolityczny potencjał SARS-CoV-2, gdzie wirus wywołuje odpowiedzi immunologiczne przeciwko nowotworom, szczególnie w przypadkach chłoniaka. Niedawne analizy obliczeniowe przeprowadzone przez Barha et al. wykazały, że białko szczytowe SARS-CoV-2 może wiązać się i ułatwiać wejście do komórek chłoniaka poprzez markery powierzchniowe, takie jak CD15, CD27, CD45 i CD152. Przewidywania te są

zgodne z teorią, że zapalenie związane z SARS-CoV-2 obejmuje reaktywność krzyżową limfocytów T specyficznych dla patogenu. Dodatkowo, otwarta ramka odczytu 3a (ang. *Open Reading Frame 3a* ORF3a) SARS-CoV-2 może indukować zatrzymanie cyklu komórkowego, prowadząc do apoptozy lub innego rodzaju śmierci komórki [13, 50].

Burza cytokinowa charakterystyczna dla ciężkiego przebiegu COVID-19 może przyczyniać się do immunologicznego oczyszczania komórek nowotworowych. Na przykład IL-6 i IL-10 są związane z redukcją cytotoksyczności komórek NK, podczas gdy IL-2 i czynnik martwicy nowotworów alfa (ang. *Tumor Necrosis Factor alpha* TNF- α) rekrutują komórki NK i T do miejsc nowotworowych, ułatwiając niszczenie tkanek nowotworowych, szczególnie obejmujących węzły chłonne. Dodatkowo wyczerpanie i inaktywacja komórek NK może służyć jako schemat terapeutyczny dla pacjentów z chłoniakiem NK, którzy są oporni na konwencjonalną chemioterapię i poprawić objawy przedmiotowe i kliniczne pacjentów chorych na raka. Ta modulacja immunologiczna indukowana przez SARS-CoV-2 prowadzi do przejściowego efektu przeciwnowotworowego, chociaż jego spójność wymaga dalszej weryfikacji [51, 52].

Mimo że te mechanizmy mogą uzasadniać stosowanie SARS-CoV-2 w wirusoterapii nowotworów, istnieją istotne ograniczenia. W odróżnieniu od innych wirusów używanych w wirusoterapii, takich jak reowirus, koronawirus infekuje i replikuje w normalnych komórkach, co stanowi ryzyko dla pacjentów. Wirusy RNA, w tym SARS-CoV-2, mają wyższe wskaźniki mutacji w porównaniu do wirusów DNA, utrudniając inżynierię stabilnych wektorów rekombinowanych i stwarza ryzyko rekombinacji, co jest niepożądane w warunkach klinicznych [53, 54].

Dodatkowo, częściowa integracja SARS-CoV-2 z genomem gospodarza, podobnie jak w przypadku, może prowadzić do uruchomienia mechanizmów onkogennych. Te kwestie wskazują na konieczność dalszych badań nad wykorzystaniem SARS-CoV-2 w terapii przeciwnowotworowej oraz ostrożność przy rozważaniu jego potencjalnych zastosowań w wirusoterapii [55].

Przykłady kliniczne onkolitycznych przypadków

Pomimo niezaprzeczalnego globalnego negatywnego wpływu na większość pacjentów chorych na raka pojawiają się przypadki kliniczne wskazujące na paradoksalną pozytywną rolę COVID-19 u niektórych pacjentów z guzami płynnymi.

Przypadek 1

Challenor et al. udokumentowali przypadek spontanicznej remisji klasycznego chłoniaka Hodgkina zakażonego wirusem Epsteina-Barr (ang. *Epstein-Barr Virus* EBV) po zakażeniu SARS-CoV-2 u 61-letniego mężczyzny. Pacjent, poddawany hemodializie z powodu schyłkowej niewydolności nerek, zgłosił się z postępującą limfadenopatią i utratą masy ciała. Biopsja cienkoigłowa potwierdziła chłoniaka Hodgkina w stadium III, ze znacznym obciążeniem wirusem EBV (4800 kopii/ml).

Po zdiagnozowaniu chłoniaka pacjent zachorował na zapalenie płuc wywołane wirusem SARS-CoV-2 i przez 11 dni otrzymywał leczenie podtrzymujące bez kortykosteroidów i immunochemioterapii. Cztery miesiące później jego limfadenopatia znacznie się zmniejszyła, co wykazały tymczasowe skany Pozytonowej Tomografii Emisyjnej w połączeniu z Wielorzędowym Tomografem Komputerowym (ang. *Positron Emission Tomography – Computed Tomography* PET/CT), a miano wirusa EBV zmniejszyło się do 413 kopii/ml.

Autorzy stawiają hipotezę, że zakażenie SARS-CoV-2 mogło wywołać przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną. Potencjalne mechanizmy obejmują reaktywność krzyżową komórek T specyficznych dla patogenu z antygenami nowotworowymi oraz aktywację komórek NK przez cytokiny zapalne wytwarzane w odpowiedzi na infekcję.

Odpowiedź immunologiczna zaobserwowana u tego pacjenta sugeruje, że podobne mechanizmy można wykorzystać do celów terapeutycznych. Zrozumienie tych szlaków może prowadzić do innowacyjnych immunoterapii, które powielają efekty przeciwnowotworowe, dając nową nadzieję pacjentom z chłoniakiem Hodgkina i innymi nowotworami.[56].

Przypadek 2

Pasin et al. opisują przypadek 20-letniego pacjenta z nawrotowym, opornym na leczenie chłoniakiem NK/T-komórkowym, u którego podczas zakażenia SARS-CoV-2 doszło do przejściowej remisji nowotworu.

Mimo zaawansowanego stadium choroby i niepowodzenia licznych protokołów immunochemioterapii, pacjent wykazał znaczną poprawę kliniczną i laboratoryjną, w tym spadek poziomu DNA wirusa EBV i redukcję liczby klonalnych komórek NK, co sugeruje potencjalne działanie onkolityczne wirusa. Po wyzdrowieniu z COVID-19 nastąpił nawrót chłoniaka.

Przypadek ten wskazuje na możliwe immunomodulacyjne efekty SARS-CoV-2, co otwiera nowe perspektywy dla immunoterapii onkolitycznej w leczeniu chłoniaków NK/T-komórkowych [57].

Przypadek 3

Sollini et al. zaprezentowali przypadek 61-letniego pacjenta z chłoniakiem grudkowym, który doświadczył całkowitej remisji po zakażeniu SARS-CoV-2. Początkowe badanie PET/CT wykazało częściową odpowiedź na R-bendamustynę i obustronne zapalenie płuc wywołane COVID-19. Obrazowanie po wyzdrowieniu sugerowało postępującą chorobę, ale biopsje wykluczyły nowotwór złośliwy, wskazując na całkowitą odpowiedź metaboliczną.

Remisję obserwowaną u tego pacjenta można wyjaśnić dwoma mechanizmami immunologicznymi: “flare phenomenon” i “abscopal effect”. Podczas infekcji SARS-CoV-2 wystąpił przejściowy wzrost aktywności metabolicznej chłoniaka, przypominający “flare phenomenon” często obserwowany u pacjentów poddawanych immunoterapii. Zjawisko to charakteryzuje się początkowym wzrostem aktywności guza spowodowanym silną odpowiedzią immunologiczną. Następnie ogólnoustrojowa aktywacja immunologiczna potencjalnie doprowadziła do “abscopal effect”, w którym zlokalizowane leczenie (lub w tym przypadku aktywacja immunologiczna wywołana infekcją) powoduje regresję przerzutowych zmian nowotworowych w odległych miejscach.

Przypadek ten podkreśla złożoną interakcję między infekcją wirusową, stanem zapalnym i biologią guza, sugerując potencjalne ścieżki dla strategii immunoterapeutycznych w onkologii. Przyszłe badania mogą zbadać wykorzystanie podobnych odpowiedzi immunologicznych w celu uzyskania korzyści terapeutycznych w leczeniu raka [58].

Przypadek 4

Antwi-Amoabeng et al. opisują przypadek remisji szpiczaka mnogiego u 76-letniej pacjentki po pojedynczym cyklu chemioterapii CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) i zakażeniu COVID-19, sugerując, że leczenie COVID-19 (w tym deksametazon i osocze ozdrowieńców) lub właściwości SARS-CoV-2 mogły przyczynić się do tego wyniku.

Autorzy postulują, iż dodatkowe dawki deksametazonu mogły zahamować szlaki sygnalizacyjne niezbędne do proliferacji komórek szpiczaka, a osocze

ozdrowieńców mogło wzmocnić odporność humoralną pacjentki, wpływając na przebieg choroby.

Ponadto, możliwe jest, że białka SARS-CoV-2 oddziaływały z cząsteczkami adhezyjnymi komórek nowotworowych, co mogło wpłynąć na ich lizy.

Te obserwacje sugerują nowe kierunki badań nad mechanizmami działania wirusów i terapii przeciwwirusowych w kontekście leczenia nowotworów hematologicznych, co może prowadzić do nowych strategii immunoterapeutycznych [59].

Wnioski

Analizując wpływ SARS-CoV-2 na komórki nowotworowe oraz jego potencjalne zastosowanie w onkologicznej immunoterapii, badania wskazują na skomplikowaną i możliwą podwójną rolę tego wirusa. Z jednej strony, SARS-CoV-2 może wykazywać onkogenny potencjał poprzez zaburzenie kluczowych szlaków komórkowych, takich jak te związane z białkami supresorowymi nowotworów p53 i pRB, oraz poprzez modulację autofagii, co może prowadzić do niestabilności genomowej i promowania onkogenezy. Z drugiej strony, istnieją dowody na jego onkologiczny potencjał, gdzie wirus może wywoływać odpowiedzi immunologiczne skutkujące niszczeniem komórek nowotworowych, szczególnie w przypadku chłoniaków. Raportowane przypadki kliniczne, w tym spontaniczne remisje nowotworów u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2, podkreślają potencjalną korzystną rolę wirusa w immunoterapii. Jednakże, ze względu na wysokie ryzyko i nieprzewidywalność odpowiedzi immunologicznej oraz możliwość wywoływania efektów onkogennych, zastosowanie SARS-CoV-2 w terapii przeciwnowotworowej wymaga dalszych, dogłębnych badań. Ostatecznie, kluczowe będzie skuteczne zmodyfikowanie molekularne wirusa oraz znalezienie równowagi między wykorzystaniem potencjalnych korzyści, a minimalizowaniem ryzyka związanego z użyciem SARS-CoV-2 jako narzędzia terapeutycznego.

Referencje

- [1] Hausman DM. What Is Cancer?. *Perspect Biol Med.* 2019;62(4):778-784. doi:10.1353/pbm.2019.0046
- [2] de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence

- analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-e190. doi:10.1016/S2214-109X(19)30488-7
- [3] Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [4] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
- [5] Murphy CC, Paskett ED, Pruitt SL. The Influence of Place and Geography on Outcomes Across the Cancer Continuum. *Gastroenterology*. 2022;163(2):369-371. doi:10.1053/j.gastro.2022.06.009
- [6] Peters JM, Gonzalez FJ. The Evolution of Carcinogenesis. *Toxicol Sci*. 2018;165(2):272-276. doi:10.1093/toxsci/kfy184
- [7] Yıldırım-Kahrıman S. Non-intrinsic cancer risk factors. *Exp Oncol*. 2021;43(4):290-297. doi:10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-4.16804
- [8] Kaur R, Bhardwaj A, Gupta S. Cancer treatment therapies: traditional to modern approaches to combat cancers. *Mol Biol Rep*. 2023;50(11):9663-9676. doi:10.1007/s11033-023-08809-3
- [9] Merlo S. Modern treatment of vulvar cancer. *Radiol Oncol*. 2020;54(4):371-376. Published 2020 Sep 22. doi:10.2478/raon-2020-0053
- [10] Liu TC, Galanis E, Kirn D. Clinical trial results with oncolytic virotherapy: a century of promise, a decade of progress. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4(2):101-117. doi:10.1038/ncponc0736
- [11] Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, Cocorocchio E. Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An Intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1383. Published 2021 Mar 18. doi:10.3390/cancers13061383
- [12] Tedcastle A, Cawood R, Di Y, Fisher KD, Seymour LW. Virotherapy--cancer targeted pharmacology. *Drug Discov Today*. 2012;17(5-6):215-220. doi:10.1016/j.drudis.2011.12.011

- [13] Barh D, Tiwari S, Gabriel Rodrigues Gomes L, et al. Potential Molecular Mechanisms of Rare Anti-Tumor Immune Response by SARS-CoV-2 in Isolated Cases of Lymphomas. *Viruses*. 2021;13(10):1927. Published 2021 Sep 25. doi:10.3390/v13101927
- [14] Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021;23(1):14. Published 2021 Jan 5. doi:10.1208/s12248-020-00532-2
- [15] Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2021;23(2):e3303. doi:10.1002/jgm.3303
- [16] Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(9):1141-1149. doi:10.1038/s41401-020-0485-4
- [17] Wrobel AG, Benton DJ, Xu P, et al. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects [published correction appears in *Nat Struct Mol Biol*. 2020 Oct;27(10):1001]. *Nat Struct Mol Biol*. 2020;27(8):763-767. doi:10.1038/s41594-020-0468-7
- [18] Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*. 2019;16(1):69. Published 2019 May 27. doi:10.1186/s12985-019-1182-0
- [19] Fu YZ, Wang SY, Zheng ZQ, et al. SARS-CoV-2 membrane glycoprotein M antagonizes the MAVS-mediated innate antiviral response. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(3):613-620. doi:10.1038/s41423-020-00571-x
- [20] Zeng W, Liu G, Ma H, et al. Biochemical characterization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein [published correction appears in *Biochem Biophys Res Commun*. 2022 Jul 23;614:225]. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;527(3):618-623. doi:10.1016/j.bbrc.2020.04.136
- [21] Moeller NH, Shi K, Demir Ö, et al. Structure and dynamics of SARS-CoV-2 proofreading exoribonuclease ExoN. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(9):e2106379119. doi:10.1073/pnas.2106379119

- [22] Flores-Vega VR, Monroy-Molina JV, Jiménez-Hernández LE, Torres AG, Santos-Preciado JI, Rosales-Reyes R. SARS-CoV-2: Evolution and Emergence of New Viral Variants. *Viruses*. 2022;14(4):653. Published 2022 Mar 22. doi:10.3390/v14040653
- [23] Rashid F, Xie Z, Suleman M, Shah A, Khan S, Luo S. Roles and functions of SARS-CoV-2 proteins in host immune evasion. *Front Immunol*. 2022;13:940756. Published 2022 Aug 8. doi:10.3389/fimmu.2022.940756
- [24] Meselson M. Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2063. doi:10.1056/NEJMc2009324
- [25] Sommerstein R, Fux CA, Vuichard-Gysin D, et al. Risk of SARS-CoV-2 transmission by aerosols, the rational use of masks, and protection of healthcare workers from COVID-19. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):100. Published 2020 Jul 6. doi:10.1186/s13756-020-00763-0
- [26] Wang L, Sun Y, Yuan Y, Mei Q, Yuan X. Clinical challenges in cancer patients with COVID-19: Aging, immunosuppression, and comorbidities. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(23):24462-24474. doi:10.18632/aging.104205
- [27] Seneviratne SL, Wijerathne W, Yasawardene P, Somawardana B. COVID-19 in cancer patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2022;116(9):767-797. doi:10.1093/trstmh/trac015
- [28] Bakouny Z, Labaki C, Grover P, et al. Interplay of Immunosuppression and Immunotherapy Among Patients With Cancer and COVID-19. *JAMA Oncol*. 2023;9(1):128-134. doi:10.1001/jamaoncol.2022.5357
- [29] Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio I, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis [published correction appears in *Nat Med*. 2020 Sep 9;] [published correction appears in *Nat Med*. 2020 Dec;26(12):1951]. *Nat Med*. 2020;26(10):1623-1635. doi:10.1038/s41591-020-1038-6
- [30] Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-1244. doi:10.1016/S2213-2600(20)30404-5

- [31] Tan HW, Xu YM, Lau ATY. Angiotensin-converting enzyme 2: The old door for new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Rev Med Virol.* 2020;30(5):e2122. doi:10.1002/rmv.2122
- [32] Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):110-118. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006
- [33] Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Sep 12;396(10253):758]. *Lancet.* 2020;395(10241):1907-1918. doi:10.1016/S0140-6736(20)31187-9
- [34] Raymond E, Thieblemont C, Alran S, Faivre S. Impact of the COVID-19 Outbreak on the Management of Patients with Cancer. *Target Oncol.* 2020;15(3):249-259. doi:10.1007/s11523-020-00721-1
- [35] Muthukutty P, Yoo SY. Oncolytic Virus Engineering and Utilizations: Cancer Immunotherapy Perspective. *Viruses.* 2023;15(8):1645. Published 2023 Jul 28. doi:10.3390/v15081645
- [36] Ma R, Li Z, Chiocca EA, Caligiuri MA, Yu J. The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy. *Trends Cancer.* 2023;9(2):122-139. doi:10.1016/j.trecan.2022.10.003
- [37] Shakiba Y, Vorobyev PO, Mahmoud M, et al. Recombinant Strains of Oncolytic Vaccinia Virus for Cancer Immunotherapy. *Biochemistry (Mosc).* 2023;88(6):823-841. doi:10.1134/S000629792306010X
- [38] Li YS, Ren HC, Cao JH. Correlation of SARS-CoV-2 to cancer: Carcinogenic or anticancer? (Review). *Int J Oncol.* 2022;60(4):42. doi:10.3892/ijo.2022.5332
- [39] Kim JM, Kim HM, Lee EJ, et al. Detection and Isolation of SARS-CoV-2 in Serum, Urine, and Stool Specimens of COVID-19 Patients from the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020;11(3):112-117. doi:10.24171/j.phrp.2020.11.3.02
- [40] Icard P, Lincet H, Wu Z, et al. The key role of Warburg effect in SARS-CoV-2 replication and associated inflammatory response. *Biochimie.* 2021;180:169-177. doi:10.1016/j.biochi.2020.11.010

- [41] Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, et al. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab.* 2020;32(3):498-499. doi:10.1016/j.cmet.2020.07.015
- [42] Saini G, Aneja R. Cancer as a prospective sequela of long COVID-19. *Bioessays.* 2021;43(6):e2000331. doi:10.1002/bies.202000331
- [43] Policard M, Jain S, Rego S, Dakshanamurthy S. Immune characterization and profiles of SARS-CoV-2 infected patients reveals potential host therapeutic targets and SARS-CoV-2 oncogenesis mechanism. *Virus Res.* 2021;301:198464. doi:10.1016/j.virusres.2021.198464
- [44] Bhardwaj K, Liu P, Leibowitz JL, Kao CC. The coronavirus endoribonuclease Nsp15 interacts with retinoblastoma tumor suppressor protein. *J Virol.* 2012;86(8):4294-4304. doi:10.1128/JVI.07012-11
- [45] Ma-Lauer Y, Carbajo-Lozoya J, Hein MY, et al. p53 down-regulates SARS coronavirus replication and is targeted by the SARS-unique domain and PLpro via E3 ubiquitin ligase RCHY1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(35):E5192-E5201. doi:10.1073/pnas.1603435113
- [46] Leng RP, Lin Y, Ma W, et al. Pirh2, a p53-induced ubiquitin-protein ligase, promotes p53 degradation. *Cell.* 2003;112(6):779-791. doi:10.1016/s0092-8674(03)00193-4
- [47] Tan X, Cai K, Li J, et al. Coronavirus subverts ER-phagy by hijacking FAM134B and ATL3 into p62 condensates to facilitate viral replication. *Cell Rep.* 2023;42(4):112286. doi:10.1016/j.celrep.2023.112286
- [48] White MC, Wu X, Damania B. Oncogenic viruses, cancer biology, and innate immunity. *Curr Opin Immunol.* 2022;78:102253. doi:10.1016/j.coi.2022.102253
- [49] Krump NA, You J. Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(11):684-698. doi:10.1038/s41579-018-0064-6
- [50] Ren Y, Shu T, Wu D, et al. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(8):881-883. doi:10.1038/s41423-020-0485-9

- [51] Pasin F, Mascalchi Calveri M, Calabrese A, et al. Oncolytic effect of SARS-CoV2 in a patient with NK lymphoma. *Acta Biomed.* 2020;91(3):e2020047. Published 2020 Jul 13. doi:10.23750/abm.v91i3.10141
- [52] Wang G, Kang X, Chen KS, et al. An engineered oncolytic virus expressing PD-L1 inhibitors activates tumor neoantigen-specific T cell responses. *Nat Commun.* 2020;11(1):1395. Published 2020 Mar 13. doi:10.1038/s41467-020-15229-5
- [53] Domingo E, Escarmís C, Sevilla N, et al. Basic concepts in RNA virus evolution. *FASEB J.* 1996;10(8):859-864. doi:10.1096/fasebj.10.8.8666162
- [54] Combe M, Sanjuán R. Variation in RNA virus mutation rates across host cells. *PLoS Pathog.* 2014;10(1):e1003855. doi:10.1371/journal.ppat.1003855
- [55] Zhang L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(21):e2105968118. doi:10.1073/pnas.2105968118
- [56] Challenor S, Tucker D. SARS-CoV-2-induced remission of Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2021;192(3):415. doi:10.1111/bjh.17116
- [57] Pasin F, Mascalchi Calveri M, Calabrese A, et al. Oncolytic effect of SARS-CoV2 in a patient with NK lymphoma. *Acta Biomed.* 2020;91(3):e2020047. Published 2020 Jul 13. doi:10.23750/abm.v91i3.10141
- [58] Sollini M, Gelardi F, Carlo-Stella C, Chiti A. Complete remission of follicular lymphoma after SARS-CoV-2 infection: from the "flare phenomenon" to the "abscopal effect". *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(8):2652-2654. doi:10.1007/s00259-021-05275-6
- [59] Antwi-Amoabeng D, Ulanja MB, Beutler BD, Reddy SV. Multiple myeloma remission following COVID-19: an observation in search of a mechanism (a case report). *Pan Afr Med J.* 2021;39:117. Published 2021 Jun 10. doi:10.11604/pamj.2021.39.117.30000

PRZECZASZKOWA STYMULACJA MAGNETYCZNA W LECZENIU ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH U DZIECI I MŁODZIEŻY – PRZEGLĄD AKTUALNEJ WIEDZY

Michał Wilk^{1,2}, Martyna Szlenk^{1,2},
Patrik Walocha^{1,2}, Julia Stachowiak^{1,2}

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

Abstrakt: Przewodząca stymulacja magnetyczna (ang. *transcranial magnetic stimulation, TMS*) stanowi nieinwazyjną metodę elektrofizjologiczną pozwalającą na neuromodulację wybranych obszarów ośrodkowego układu nerwowego, wykorzystującą zjawisko indukcji elektromagnetycznej. Jednym z możliwych zastosowań tej innowacyjnej metody jest terapia depresyjnych zaburzeń nastroju. Szczególnie zainteresowanie budzi zastosowanie TMS w populacji pacjentów pediatrycznych z uwagi na jej nieinwazyjny charakter, wysoki profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję. Do najczęstszych objawów niepożądanych terapii należą tkliwość skóry głowy oraz jej ból. Ciężkie powikłania są rzadkością i obejmują napad drgawkowy, ostry ból głowy oraz indukcję epizodu hipomanii. Efekty terapii ocenia się zarówno za pomocą klasyfikacji klinicznej nasilenia objawów jak i markerów biologicznych takich jak techniki neuroobrazowania funkcjonalnego: funkcjonalnego obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (ang. *functional magnetic resonance imaging; fMRI*), pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography; PET*) oraz tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (ang. *single-photon emission computed tomography; SPECT*), które mogą jednocześnie służyć do personalizacji procedury. Autorzy przeglądu systematycznych oraz metaanaliz dotyczących zastosowania TMS w terapii depresji u pacjentów pediatrycznych wykazują ostrożny optymizm. Dostrzegając obiecujące wyniki wstępnych badań jednocześnie zwracając uwagę na niski poziom ich wiarygodności spowodowany m.in. ograniczoną liczebnością uczestników. Dopuszczenie przez FDA (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)

TMS jako terapii uzupełniającej u chorych poniżej 21. roku życia w marcu 2024 r. prawdopodobnie zwiększy dostępność danych wysokiej jakości. Celem niniejszej pracy jest zapoznanie czytelnika z metodą TMS w kontekście jej zastosowania u dzieci i młodzieży.

Słowa kluczowe: adolescencja, depresja, przezczaszkowa stymulacja magnetyczna, TMS

Abstract: Transcranial magnetic stimulation (TMS) represents a non-invasive electrophysiological method enabling neuromodulation of selected areas of the central nervous system through the utilization of electromagnetic induction phenomena. One of the potential applications of this innovative method is in the therapy of depressive mood disorders. Of particular interest is the application of TMS in the pediatric population due to its non-invasive nature, high safety profile, and good tolerance. The most common adverse effects of the therapy included scalp tenderness and pain. Severe complications were rare and included seizure, acute headache, and induction of a hypomanic episode. The efficacy of the therapy was evaluated both through clinical assessment of symptom severity and biological markers, including functional neuroimaging (fMRI, PET, SPECT), which could simultaneously serve for procedure personalization. Authors of systematic reviews and meta-analyses regarding the use of TMS in the therapy of depression in pediatric patients demonstrate cautious optimism, recognizing promising results of preliminary studies while emphasizing the frequent occurrence of low credibility levels due, among other factors, to limited sample sizes. The approval by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) of TMS as an adjunctive therapy in patients under 21 years of age in March 2024 will likely increase the availability of high-quality data. The aim of this work is to acquaint the reader with TMS in the context of its application in children and adolescents.

Keywords: adolescent, depression, transcranial magnetic stimulation, TMS

Wstęp

Wstępne szacunki WHO (ang. *World Health Organization*) wskazują na wzrost liczby przypadków ciężkich zaburzeń depresyjnych po pandemii COVID-19 (ang. *Coronavirus disease 2019*) ze 193 milionów do 246 milionów. Oznacza to wzrost o 28% w ciągu zaledwie jednego roku. Zaobserwowano również globalne zwiększenie zachorowań w młodszych grupach wiekowych, co potencjalnie odzwierciedla negatywny wpływ ograniczenia kontaktu młodzieży z rówieśnikami w związku ze zdalną formą prowadzenia zajęć i restrykcjami kontaktu społecznego. W Polsce wg danych NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia) odsetek osób do 17 r.ż., którym udzielono świadczeń z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym depresji wzrasta – w roku 2013 było to 1,2% natomiast w 2021 r. już 3,3% [1]. Wzrosła także liczba prób samobójczych we wskazanej grupie wiekowej. W 2021 r. Komenda Główna Policji zanotowała 1496 tego typu incydentów w grupie dzieci i młodzieży. Natomiast w 2023 r. liczba ta

wzrosła do 2139 [2]. Obecne metody terapeutyczne obejmują m.in. psychoterapię oraz farmakoterapię. W związku ze zwiększeniem skali zjawiska istotne staje się poszukiwanie nowych, skutecznych metod terapeutycznych mogących stanowić uzupełnienie dotychczasowego postępowania w tej grupie wiekowej. Szczególnie pożądane wydają się być metody o wysokim profilu bezpieczeństwa, obciążone minimalnym ryzykiem działań niepożądanych bez konieczności stosowania znieczulenia mogącego wiązać się z nasileniem lęku i jatrogenną traumatyzacją. Wydaje się, że kryteria te spełnia przeczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *transcranial magnetic stimulation, TMS*) stanowiąca eksperymentalną technikę neurostymulacji i neuromodulacji, opartą na zasadzie elektromagnetycznej indukcji pola elektrycznego w obrębie mózgu. Uzyskane pole może wywołać depolaryzację neuronów oraz wpływać na ich potencjał spoczynkowy. Impulsy elektromagnetyczne stosowane w sposób powtarzalny, mogą modulować pobudliwość korową – zmniejszając lub zwiększając ją w zależności od parametrów stymulacji. Ma to konsekwencje behawioralne i potencjał terapeutyczny [3].

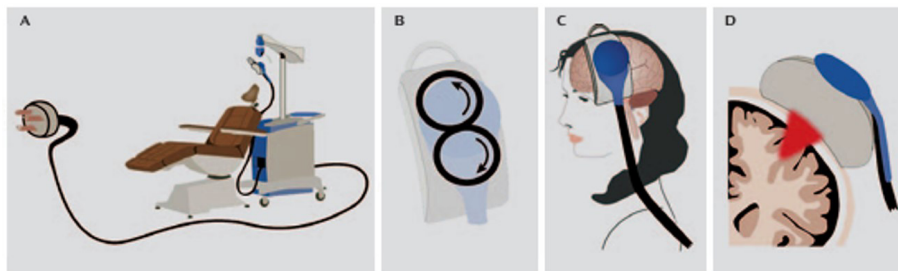
Celem niniejszej pracy jest przedstawienie czytelnikowi podstaw działania TMS oraz jego zastosowania terapeutycznego u pacjentów pediatrycznych w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Niniejsza rozdział został opracowany na podstawie publikacji naukowych dostępnych w medycznych bazach danych: PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science, Embase oraz informacji ze stron internetowych dotyczących omawianej tematyki. W pracy zostało wykorzystanych łącznie 48 publikacji. Praca powstała bez zastosowania modeli językowych opartych o działanie sztucznej inteligencji.

Przeczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS)

Zasada działania

Terapia TMS wykorzystuje zjawisko indukcji elektromagnetycznej do wytworzenia środowiska elektrycznego w mózgu za pomocą pola magnetycznego, które bez przeszkód może przechodzić przez skórę głowy i kości czaszki. Wytworzenie pola elektromagnetycznego jest konsekwencją szybkich, naprzemiennych przejść prądu elektrycznego przez cewkę z rdzeniem ferromagnetycznym, która jest przykładana bezpośrednio do głowy pacjenta. Powstałe pole indukuje w obrębie mózgowia prąd elektryczny, którego siła jest funkcją szybkości zmian pola elektromagnetycznego. Ta z kolei zależy od szybkości zmian prądu w urządzeniu [4]. Siła wytwarzanego pola magnetycznego waha się w zakresie 1,5 do 3 T (tesli),

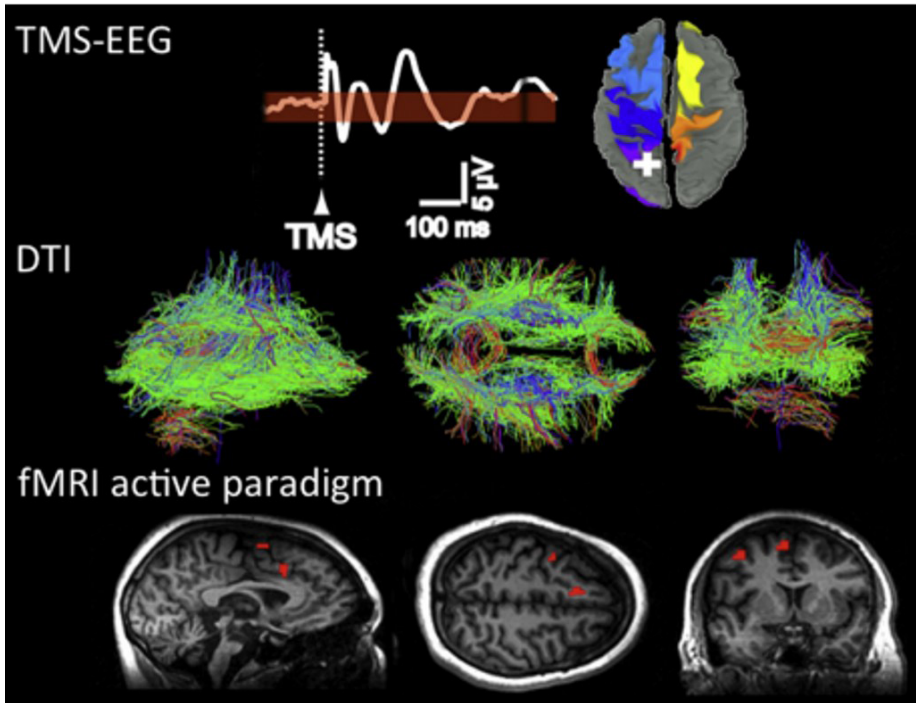
tym samym jest porównywalna z siłą generowaną przez MRI z tą różnicą, że generowane pole jest skupiane za pomocą cewek w kształcie połączonych pierścieni na kształt ósemki lub hełmu (cewka H). W praktyce klinicznej stosuje się kilka tysięcy impulsów w ciągu kilku minut – godzin, co określa się jako mianem stymulacji powtarzalnej (rTMS). Stymulację można podzielić ze względu na częstotliwość stosowanych impulsów na szybką ($> 1 - 20$ Hz) wzmacniającą aktywność korową oraz wolną (< 1 Hz) o działaniu hamującym [5].



Rycina 1. Budowa przykładowego urządzenia TMS. Dla zobrazowania, cały system ma wielkość przeciętnej lodówki (panel A). Urządzenie wykorzystuje kondensator przechowujący ładunek elektryczny, rozładowywany poprzez cewki elektromagnetyczne. Cewki w kształcie dwóch połączonych pierścieni (panel B) zostają umieszczone na skórze czaszki pacjenta (panel C). Dochodzi do wzbudzenia przepływu prądu elektrycznego w korze mózgowej (panel D) powodującego lokalną depolaryzację neuronów. Podczas procedury pacjent jest przytomny i zorientowany. Zabieg zwykle trwa około godziny [6].

Dokładny mechanizm działania TMS na nastrój nie został jeszcze dokładnie sprecyzowany. Stymulacja może powodować różne efekty w zależności od parametrów pracy urządzenia oraz obszaru mózgu na który oddziałuje. Najbardziej prawdopodobny wydaje się być mechanizm wieloczynnikowy. Podstawowe zasady fizyczne działania TMS i jego wpływ na mózg jest aktualnie zgłębiane w badaniach molekularnych, elektrofizjologicznych i neuroobrazowych [7]. W uproszczonym modelu pojedynczy impuls TMS powoduje przepływ prądu z następczą depolaryzacją w powierzchniowych neuronach korowych najprawdopodobniej tych, które leżą prostopadle do cewki i zginają się w obrębie zakrętu mózgowia [8,9]. TMS o niższej intensywności nie powodujące depolaryzacji mogą wpływać na spoczynkowy potencjał błonowy neuronów, a tym samym modulować ich aktywność i pośrednio globalne funkcje mózgu. Stymulacja zastosowana w określonym obszarze korowym może wywołać efekt motoryczny (np. ruch kciuka) oraz zjawiska entoptyczne (wrażenia wzrokowe niezależne od zewnętrznego źródła światła wynikające z pobudzenia kory potylicznej). Praktyczne zastosowanie

opisanych zjawisk wykorzystuje się w badaniach nad neuroplastycznością [10]. Przykładowo u pacjentów po udarze mózgu z deficytami w określonych obszarach funkcjonalności w celu obiektywnego badania wpływu rehabilitacji i farmakoterapii [11,12]. Zmiany generowane w OUN pod wpływem TMS można pośrednio oceniać za pomocą badań PET i fMRI [13,14].



Rycina 2. Wyniki neuroobrazowania u pacjenta z przewlekłym syndromem zamknięcia. TMS w połączeniu z EEG obrazuje odpowiedź korową na stymulację z następczym rozchodzeniem się pobudzenia w badaniach DWI i fMRI [15].

W kontekście zastosowań psychiatrycznych TMS w leczeniu depresji, uznaje się, że technika ta wykazuje wiele mechanizmów działania na poziomie molekularnym wspólnych z terapią elektrowstrząsami oraz lekami przeciwdepresyjnymi. Należą do nich m.in. zwiększenie obrotu monoamin oraz obecności neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*, *BDNF*), a także normalizacja funkcji układu podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, *HPA*) odpowiadającego za szeroko pojętą reakcję na stres [6]. Przeszkodą w zgłębianiu mechanizmu działania TMS jest brak jednoznacznej teorii dotyczącej patofizjologicznego podłoża depresji oraz

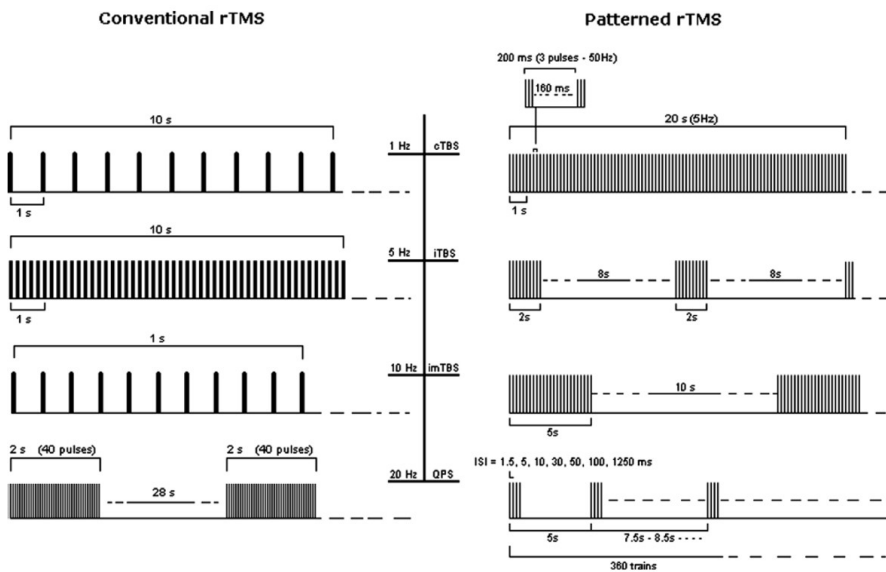
heterogeniczność grupy chorych z tym zaburzeniem. Aktualnie przyczyny tej jednostki chorobowej dopatruje się w zaburzeniach poziomu neuroprzekazników [16], których transmisja może być wzmagana za pomocą TMS [17]. Początkowe założenia terapii depresji z użyciem TMS opierały się na hipotezie, iż depresja jest związana z obniżonym metabolizmem kory przedczołowej oraz nie zrównoważonym oddziaływaniem między rejonami przedczołowymi a układem limbicznym zaangażowanymi w regulację nastroju [18]. Wczesne badania przeprowadzone w latach 90 na grupie zdrowych ochotników nie wiązały się z objawami niepożądanymi, jednocześnie dostarczyły dowody wpływu TMS na układ HPA (wpływ na stężenia hormonów osi) oraz niewielkie działanie na nastrój [19]. Skutkowało to przeprowadzeniem podwójnie ślepej próby na grupie pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi [20]. Obecny konsensus patofizjologiczny zakłada występowanie zaburzeń równowagi połączeń kory przedczołowej z układem limbicznym. W związku z tym TMS wysokiej częstotliwości w wielu badaniach klinicznych wykorzystano w sposób celowany względem grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (ang. *dorsolateral prefrontal cortex*, *DLPFC*). Badania obrazowe pacjentów cierpiących na depresję wykazują spadek aktywności w tym rejonie prawdopodobnie odpowiadający za niektóre z objawów depresji m.in. zaburzenia apetytu, zaburzenie cyklu snu i czuwania oraz zmniejszenie poziomu energii [16].

Gromadzone są coraz liczniejsze dowody pochodzące z badań obrazowych dowodzące, że stymulacja kory przedczołowej rTMS u pacjentów z depresją wpływa na aktywność kory mózgowej i układu limbicznego oraz obwodów integrujących te obszary [21,22]. Obecnie trwają prace badające potencjalnie wyższą skutecznością spersonalizowanego TMS opartego o badanie neuroobrazowe nad standardowymi protokołami – jednak ich wyniki pozostają niejasne i sprzeczne. Przegląd systematyczny Anish Modak z 2021 obejmujący 37 badań wskazuje na możliwość zwiększenia skuteczności terapii poprzez jej personalizację [23]. Z kolei praca Paillère-Martinot nie potwierdza wyższości personalizowanej TSM z użyciem PET w kontekście stymulacji lewostronnej [24].

Rodzaje TMS

Stymulacja TMS może być stosowana w postaci pojedynczych impulsów (ang. *single-pulse TMS*, *spTMS*), jako sparowane impulsy oddzielone określonym interwałem czasowym (ang. *paired-pulse TMS*, *ppTMS*) oraz w seriach (ang. *repetitive TMS*, *rTMS*). Protokoły zastosowania stymulacji powtarzalnej obejmują

typy: konwencjonalny (ang. *conventional TMS*, *cTMS*) oraz wzorcowy (ang. *patterned TMS*, *pTMS*). Pierwszy z nich zakłada stymulację regularną aplikacją pojedynczych impulsów. W zależności od ich częstotliwości wyróżnia się rTSM wysokiej częstotliwości (impulsy > 1 Hz) oraz niskiej częstotliwości (impulsy ≤ 1 Hz). Protokół wzorcowy odnosi się do powtarzalnego stosowania impulsów rTSM o wysokiej częstotliwości, przeplatających się z krótkimi przerwami bez stymulacji. Najczęściej stosowany w formie różnego rodzaju serii theta (ang. *theta burst*, *TBS*) [25] podczas których krótkie serie o częstotliwości 50 Hz są powtarzane w zakresie theta (5 Hz) oraz jako seria ciągła (ang. *continuous TBS*, *cTBS*) [26] lub przerywana (ang. *intermittent TBS*, *iTBS*) [27]. Mimo mnogości możliwych kombinacji typów stymulacji w większości badań stosowano cTBS składające się z 3 impulsów o częstotliwości 50 Hz aplikowanych z częstotliwością 5 Hz przez 20 sekund (łącznie 300 impulsów) lub 40 s (łącznie 600 impulsów) oraz iTBS w postaci dwudziestu 2-sekundowych cykli cTBS, każdy oddzielony od poprzedniego ośmiosekundową przerwą [3].



Rycina 3. Lewy panel (konwencjonalny rTMS). Od góry: przykład 10 s rTMS przy 1 Hz (pierwszy przykład) i przy 5 Hz (drugi przykład); 1 s rTMS przy 10 Hz i typowy przykład zastosowania 20 Hz do celów terapeutycznych (ciągi 2 s przeplatane 28-sekundową przerwą). Prawy panel (wzorcowy rTMS). Od góry: 20 s ciągłego wybuchu theta (pierwszy przykład); przerywane uderzenie theta (trzeci przykład). Czwarty przykład przedstawia protokół stymulacji czteroimpulsowej (QPS) [3,28]

Parametry stymulacji TMS w zaburzeniach depresyjnych

Do parametrów krytycznych, które należy dostosować podczas terapii, należą: lokalizacja cewki, próg motoryczny (ang. *motor threshold*, *MT*), parametry impulsów (intensywność, czas trwania impulsu, interwał, częstotliwość, czas trwania ciągu impulsów, interwał między ciągami impulsów) oraz liczba impulsów. *MT* określa intensywność pola magnetycznego wymaganą do aktywacji mięśni szkieletowych, gdy cewka położona jest nad pierwszorzędową korą ruchową. Opisane parametry zestawiono w poniższej tabeli; podane wartości są powszechnie stosowanymi przy czym należy wspomnieć, iż uwzględniają one przegląd badań dla pełnoletnich pacjentów.

Tabela 1. Powszechnie stosowane wartości stymulacji TMS używane w terapii epizodu depresyjnego (opracowanie własne na podstawie artykułu autorstwa Philipa G. Janicak'a) [5].

Paramter	Wartości
Lokalizacja cewki	Najczęściej – lewa DLPFC Rzadziej – prawa DLPFC
Intensywność impulsu	80 – 120% <i>MT</i> [29]
Czas trwania impulsu	≤ 1 ms
Interwał między impulsami	50 – 100 ms
Częstotliwość impulsów	HF = 1 – 20 Hz LF = < 1 Hz TBS = 3 pulsy 50 Hz
Czas trwania ciągu impulsów	HF = 3 – 30 s LF = 5 s – 15 min TBS = 40- 90 s
Interwał między ciągami	HF = 20 – 60 s LF = 25 – 180 s
Liczba impulsów HF	Na sesję = 1 500 – 6 000 Na kurs = do 90 000
Liczba impulsów LF	Na sesję = 120 – 900 Na kurs = 2 400 – 18 000

Markery biologiczne TMS

Przegląd systematyczny markerów biologicznych mogących znaleźć zastosowanie w TMS, w artykule autorstwa Fidalgo uwzględniającym ponad 50 badań wykazało zastosowanie badań neuroobrazowych w ponad połowie z nich. Najlepszą korelację badań z wynikami klinicznymi uzyskano przy jednoczesnym zastosowaniu różnych technik obrazowych (np. fMRI, PET, SPECT). Korelacje

z innymi markerami (poziom TSH, aktywność EEG) nie były jednoznaczne. Autorzy rekomendują dalsze badania w tym zakresie obejmujące zastosowanie markerów biologicznych przy stosowaniu nieinwazyjnych technik stymulacji mózgowia [30].

Badania zastosowania TMS w depresji dzieci i młodzieży

Zastosowanie TMS jako procedury terapeutycznej w leczeniu zaburzeń depresyjnych u dzieci i młodzieży jest przedmiotem wielu badań klinicznych. Wskazuje to na zainteresowanie środowiska medycznego tą tematyką oraz potrzebę pozyskania nowych możliwości terapeutycznych w tej grupie wiekowej. Poniżej zestawiono przeglądy systematyczne oraz metaanalizy dotyczące powyższej tematyki.

Tabela 2. Zastosowanie TMS w leczeniu zaburzeń depresyjnych w populacji pediatrycznej – zestawienie wniosków z aktualnie dostępnych prac obejmujących przeglądy systematyczne oraz metaanalizy (opracowanie własne)

<p>Pradipta Majumder et al.[31]</p> <p>The Safety and Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Major Depression Among Children and Adolescents: A Systematic Review. <i>Cureus</i>. 2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny wg PRISMA 2009 - 18 prac • Dowody poziomu 1 wskazują na bezpieczeństwo rTMS; jednak nie wykazały jego wyższości względem placebo jako samodzielnej metody leczenia odpornej depresji u dzieci i młodzieży • Dowody poziomu 2 przemawiają za potencjalnymi korzyściami rTMS jako leczenia uzupełniającego ciężkiej depresji u dzieci i młodzieży • Wydaje się, że badani dobrze tolerują leczenie rTMS, wykazując jedynie niewielkie i większości samoograniczające skutki uboczne terapii • Ryzyko wystąpienia epizodu hipomanii i napadów drgawkowych określono jako „bardzo niskie” • Nie dostarczono dowodów na nasilenie myśli samobójczych lub pogorszenie funkcji poznawczych podczas terapii rTMS
<p>Paul E. Croarkin et al.[32]</p> <p>Transcranial Magnetic Stimulation for Adolescent Depression. <i>Child Adolesc Psychiatr Clin N Am</i>. 2019</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny 10 prac • Wczesne badania nad zastosowaniem TMS w populacji pediatrycznej wydają się obiecujące • Efektywność kliniczna, bezpieczeństwo i tolerancja TMS u dzieci i młodzieży są porównywalne z tą opisywaną u dorosłych • Podkreśla się konieczność zachowania ostrożności ze względu na nieznaną wpływ TMS na rozwój układu nerwowego w populacji pediatrycznej • Stosowanie markerów biologicznych w przyszłych badaniach umożliwi poszerzenie wiedzy w zakresie działania TMS

<p>Leela R. Magavi et al.[33]</p> <p>A review of repetitive transcranial magnetic stimulation for adolescents with treatment-resistant depression. Int Rev Psychiatry. 2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny 15 prac • Większość z analizowanych badań wykazało poprawę stanu klinicznego w przeciągu od 2 do 8 tygodni, kilka wskazuje na długoterminowe efekty terapii • Wykazano różne działania niepożądane, najczęściej występującym był ból skóry czaszki, podkreślono także możliwość indukcji napadu padaczkowego • Wymagane są dalsze kontrolowane badania kliniczne w celu potwierdzenia potencjału terapeutycznego
<p>Christine Sigrist et al.[34]</p> <p>Transcranial magnetic stimulation in the treatment of adolescent depression: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual-patient data from uncontrolled studies. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2022</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metaanaliza z oceną 10 prac włączonych wg schematu PRISMA • Synteza zagregowanych danych ujawniła istotną ujemną ogólną standaryzowaną zmianę średniej (zbiorcze SMCC = 2,04, 95% CI [1,46; 2,61], SE = 0,29, $p < 0,001$) oraz istotny ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (przekształcona odsetek = 41,30%, 95% CI [31,03; 51,57], SE = 0,05; $p < 0,001$), biorąc pod uwagę dane stanu wyjściowego do okresu po leczeniu • Analiza IPD sugeruje, że TMS może być skuteczniejsza u młodszych pacjentów i osób z cięższą depresją, a skuteczność leczenia można zwiększyć poprzez modyfikację parametrów terapii takich jak większa liczba sesji, dłuższy czas leczenia oraz jednostronnej, a nie dwustronnej stymulacji • W analizowanych badaniach występowały nieścisłości metodologiczne (efekt małej grupy, brak randomizacji i zaślepienia), co może podważać wiarygodność otrzymanych wyników • Dwa randomizowane badania TMS u nastolatków z depresją sugerują brak przewagi nad placebo • Uzasadnione wydaje się przeprowadzenie dalszych badań uwzględniających randomizację i grupę kontrolną z placebo
<p>Lindsay M. Oberman et al.[35]</p> <p>Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Adolescent Major Depressive Disorder: A Focus on Neurodevelopment. Front Psychiatry. 2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza 20 publikacji pod względem efektywności – uznając ograniczenia związane z metodologią ogólne wyniki pod względem skuteczności były pozytywne • Jedyne badanie RCT (ang. <i>Randomized controlled trial</i>) na dużą skalę ukazało podobną efektywność rTMS w terapii depresji w grupie pediatrycznej między grupą badawczą a placebo (41,7% vs 36,4%) oraz odsetek remisji (29,2% vs 29,0%) • W porównaniu z populacją dorosłych pacjenci pediatryczni wykazywali istotnie wyższy odsetek odpowiedzi na placebo w przebiegu rTMS

<p>Hui Qiu et al.[36]</p> <p>Efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in children and adolescents with depression: A systematic review and preliminary meta-analysis. <i>J Affect Disord.</i> 2023</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metaanaliza obejmująca 13 prac • Zebrane dane sugerują użyteczność rTMS jako terapii wspomagającej u dzieci i młodzieży z depresją oraz wykazują jej bezpieczeństwo z uwagi na niski odsetek wycofania z terapii oraz łagodny charakter działań niepożądanych • Sugerowana jest ostrożność w ocenie wyników przyszłych badań z uwagi na wysoki wskaźnik odpowiedzi na placebo w populacji pediatrycznej oraz wpływu podstawowej linii leczenia • Konieczne jest przeprowadzenie zaślepionych badań z grupą placebo na większej populacji badanych
<p>Danielle Hett et al.[37]</p> <p>Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Depression in Adolescence: A Systematic Review. <i>J Affect Disord.</i> 2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny wg protokołu PROSPERO 14 prac • Efektywność rTMS w leczeniu zaburzeń depresyjnych w populacji pediatrycznej pozostaje niejasna • W większości badań stosowano rTMS o wysokiej częstotliwości (10 Hz) • Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: bóle i zawroty głowy, zmęczenie • Dane z literatury wskazują na możliwość zmniejszenia objawów depresyjnych poprzez zastosowanie rTMS u młodzieży • Konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych wysokiej jakości z uwagi na obiecujące wyniki wstępnych badań
<p>Chen-Hui Sun et al.[38]</p> <p>Adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation for adolescents with first-episode major depressive disorder: a meta-analysis. <i>Front Psychiatry.</i> 2023</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metaanaliza 6 randomizowanych badań klinicznych • rTMS jako terapia wspomagająca może być korzystną strategią w zakresie poprawy objawów depresyjnych i funkcji kognitywnych młodzieży z zaburzeniami depresyjnymi • W przyszłości uzasadnione jest przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych wyższej jakości na większych próbach z dłuższym czasem obserwacji

Dotychczasowe badania przeprowadzane w zakresie wykorzystania rTMS w psychiatrii dzieci i młodzieży często obejmowały małe grupy pacjentów oraz odbywały się bez randomizacji, zaślepienia i grupy placebo. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy mógł być fakt, iż rTMS nie był zarejestrowany przez FDA do użytku u osób niepełnoletnich (poniżej 21 roku życia wg amerykańskiego prawa). Wraz z zatwierdzeniem przez FDA 25 marca 2024 r. zastosowania urządzenia NeuroStar firmy Neuronetics [39,40] dla pacjentów w wieku 15 – 21 lat w leczeniu uzupełniającym zaburzeń depresyjnych, liczba badań klinicznych wysokiej jakości może wzrosnąć. Autorzy aktualnie dostępnych metaanaliz wykazują

ostrożny optymizm związany z przyszłością rTMS w psychiatrii dzieci i młodzieży. Zastosowanie tego narzędzia terapeutycznego jest aktualnie przedmiotem wielu badań, nie ograniczających się jedynie do zaburzeń nastroju. Równie obiecujące wydaje się jego zastosowanie w poprawie jakości życia pacjentów pediatrycznych ze spektrum autyzmu oraz deficytem uwagi.



Rycina 4. Urządzenie do TMS „NeuroStar” firmy Neuronetics. Od 25 marca 2024 r. zatwierdzone przez FDA do terapii pacjentów w wieku 15 – 21 lat. Materiały promocyjne producenta. Dostęp z dnia 12.05.2024. [41]

Bezpieczeństwo TMS w populacji pediatrycznej

W porównaniu z populacją dorosłych pacjentów dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania TMS w leczeniu depresji u dzieci i młodzieży wykazują istotne braki z uwagi na mniejszą liczbę przeprowadzonych badań klinicznych. Aktualnie dostępne dane sugerują podobny profil bezpieczeństwa jak w populacji dorosłych [35]. Przegląd systematyczny stworzony przez Allena i wsp. z 2017 r. obejmował analizę bezpieczeństwa zastosowania rTMS u niepełnoletnich uczestników (w USA < 21 r.ż.) (n = 360). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wahała się od 3,4% do 10,11% i różniła się w zależności od populacji pacjentów, formy TMS i liczby sesji. Osoby z zaburzeniami neurologicznymi lub przyjmujące leki o działaniu epileptogennym były bardziej narażone na wystąpienie działań niepożądanych [42]. Przegląd systematyczny P. Majumder [31] podaje, że większość badanych zgłaszała łagodne skutki uboczne, do których należały

m.in. tkliwość skóry głowy, ból głowy, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, ból i tkliwość szyi. Inne zgłaszane działania niepożądane stanowiły: drganie mięśni oczu i twarzy, nudności, uczucie mrowienia oraz zawroty głowy. Poważne działania niepożądane występowały rzadko, należały do nich m.in. napady drgawkowe [43,44], ostry ból głowy o wysokim nasileniu [45] oraz indukcja epizodu hipomanii [46]. Nie odnotowano zaburzeń funkcji poznawczych związanych z terapią. W kilku badaniach oceniano wpływ rTMS na zachowaną samobójcze – nie stwierdzono pogorszenia objawów w tym zakresie. Croarkin i wsp. [47] odnotowali występowanie myśli samobójczych u 4 z 103 pacjentów, ale żadne nie były powiązane z leczeniem rTMS. Część autorów słusznie zwraca uwagę na konieczność oceny wpływu TMS na proces neurogenezy z uwagi na młody wiek pacjentów [48]. Większość autorów uznaje stymulację magnetyczną za metodą o wysokim poziomie bezpieczeństwa i tolerancji, jednak każdy z nich podkreśla fakt braku danych wysokiej jakości w tym zakresie. W przyszłych badaniach konieczna jest dokładna, wystandaryzowana ocena działań niepożądanych w celu określenia dokładnego profilu bezpieczeństwa i potencjalnych przeciwwskazań do zastosowania terapii.

Podsumowanie

Przeczaszkowa stymulacja magnetyczna może stanowić atrakcyjną alternatywę dla terapii elektrowstrząsami jako biologiczna metoda uzupełniająca w terapii zaburzeń depresyjnych u dzieci i młodzieży. Jej niewątpliwą zaletą jest brak konieczności znieczulenia pacjenta przed zabiegiem, wysoki profil bezpieczeństwa i łagodne objawy niepożądane. Z uwagi na mało inwazyjny i pozbawiony drastyczności charakter terapii, pacjenci mogą wykazywać wobec niej wysoki poziom tolerancji, co potwierdzają badania kliniczne, w których odsetek badanych przerywających terapię był niski. Leczenie depresji u dzieci i młodzieży stanowi wyzwanie nawet dla najbardziej doświadczonych klinicystów. Problem stanowi wieloczynnikowa etiologia zaburzenia obejmująca zarówno osobnicze predyspozycje, jak i wpływ środowiska zewnętrznego. Najbardziej skuteczne wydaje się holistyczne podejście skupiające się na wielu aspektach życia pacjenta – stąd postępowanie obejmuje najczęściej psychoterapię, leczenie farmakologiczne oraz terapię biologiczną. Z pewnością rozwój nauk z pogranicza neurologii i psychiatrii dostarczy w przyszłości odpowiedzi na temat molekularnego patomechanizmu zaburzeń depresyjnych i tym samym pozwoli na zwiększenie skuteczności postępowania terapeutycznego. Jednym z potencjalnych kierunków rozwoju

jest zastosowanie TMS, które jest przedmiotem wielu aktualnie trwających badań klinicznych.

Referencje

- [1] NFZ o zdrowiu, depresja aktualizacja 2013-2021. Published online 2023. zdrowie.gov.pl
- [2] Policji KG. zamachy_samobojcze_grupa_wiekowa_dzien_tygodnia_2017-2023. <https://statystyka.policja.pl/st/wybrane-statystyki/zamachy-samobojcze/63803,Zamachy-samobojcze-od-2017-roku.html>
- [3] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-2039. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016
- [4] Wassermann AEM. Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. 1978;108:1-16. doi:10.1212/wnl.25.3.299
- [5] Janicak PG, Dokucu ME. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:1549-1560. doi:10.2147/NDT.S67477
- [6] George MS, Post RM. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am J Psychiatry.* 2011;168(4):356-364. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10060864
- [7] Eric M. Wassermann, MD and Trelawny Zimmermann M. Transcranial Magnetic Brain Stimulation: Therapeutic Promises and Scientific Gaps. *Pharmacol Ther.* 2012;23(1):98-107. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.09.003.
- [8] Herbsman T, Forster L, Molnar C, et al. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: The impact of white matter fiber orientation and skull-to-cortex distance. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(7):2044-2055. doi:10.1002/hbm.20649
- [9] Amassian VE, Eberle L, Maccabee PJ, Cracco RQ. Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending

- in excitation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Evoked Potentials*. 1992;85(5):291-301. doi:10.1016/0168-5597(92)90105-K
- [10] Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, et al. Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimul*. 2008;1(3):164-182. doi:10.1016/j.brs.2008.06.006
- [11] Hummel FC, Celnik P, Pascual-Leone A, et al. Controversy: Noninvasive and invasive cortical stimulation show efficacy in treating stroke patients. *Brain Stimul*. 2008;1(4):370-382. doi:10.1016/j.brs.2008.09.003
- [12] Louise-Bender Pape T, Rosenow J, Lewis G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-associated neurobehavioral gains during coma recovery. *Brain Stimul*. 2009;2(1):22-35. doi:10.1016/j.brs.2008.09.004
- [13] Brain T, Disorders P. Neuroimaging of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Effects on the Brain. *Recent Advances in Biological Psychiatry*; 2010. doi:10.1159/000101021
- [14] Venkatakrishnan A, Sandrini M. Combining transcranial direct current stimulation and neuroimaging: Novel insights in understanding neuroplasticity. *J Neurophysiol*. 2012;107(1):1-4. doi:10.1152/jn.00557.2011
- [15] Marie-Aure'lie Bruno; Steven Laureys; Marie-Christine Nizzi;Olivia Gosseries. Consciousness in the locked-in syndrom. In: *The Neurology of Consciousness: Cognitive Neuroscience and Neuropathology*. Elsevier Ltd; 2016:181-198. doi:http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800948-2.00012-1
- [16] Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: Towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull*. 2003;65:193-207. doi:10.1093/bmb/65.1.193
- [17] Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One*. 2009;4(8):2-9. doi:10.1371/journal.pone.0006725
- [18] George MS, Ketter TA, Post RM. Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression*. 1994;2(2):59-72. doi:10.1002/depr.3050020202

- [19] George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996;8(2):172-180. doi:10.1176/jnp.8.2.172
- [20] George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: A placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry.* 1997;154(12):1752-1756. doi:10.1176/ajp.154.12.1752
- [21] Li X, Nahas Z, Kozel FA, Anderson B, Bohning DE, George MS. Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions. *Biol Psychiatry.* 2004;55(9):882-890. doi:10.1016/j.biopsych.2004.01.017
- [22] Large CH, Di Daniel E, Li X, George MS. Neural network dysfunction in bipolar depression: Clues from the efficacy of lamotrigine. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(5):1080-1084. doi:10.1042/BST0371080
- [23] Modak A, Fitzgerald PB. Personalising transcranial magnetic stimulation for depression using neuroimaging: A systematic review. *World J Biol Psychiatry.* 2021;22(9):647-669. doi:10.1080/15622975.2021.1907710
- [24] Paillère Martinot ML, Galinowski A, Ringuenet D, et al. Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with medication-resistant depression: A [18F]-fluorodeoxyglucose PET and MRI study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(1):45-59. doi:10.1017/S146114570900008X
- [25] Cheng B, Zhu T, Zhao W, et al. Effect of Theta Burst Stimulation-Patterned rTMS on Motor and Nonmotor Dysfunction of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Metaanalysis. *Front Neurol.* 2022;12(January). doi:10.3389/fneur.2021.762100
- [26] Cai D Bin, Qin X De, Qin ZJ, et al. Adjunctive continuous theta burst stimulation for major depressive disorder or bipolar depression: A meta-analysis of randomized controlled studies. *J Affect Disord.* 2024;346(October 2023):266-272. doi:10.1016/j.jad.2023.10.161

- [27] Lee JC, Wilson AC, Corlier J, et al. Strategies for augmentation of high-frequency left-sided repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2020;277(June):964-969. doi:10.1016/j.jad.2020.09.011
- [28] Zhong G, Yang Z, Jiang T. Precise Modulation Strategies for Transcranial Magnetic Stimulation: Advances and Future Directions. *Neurosci Bull.* 2021;37(12):1718-1734. doi:10.1007/s12264-021-00781-x
- [29] Turi Z, Lenz M, Paulus W, Mittner M, Vlachos A. Selecting stimulation intensity in repetitive transcranial magnetic stimulation studies: A systematic review between 1991 and 2020. *Eur J Neurosci.* 2021;53(10):3404-3415. doi:10.1111/ejn.15195
- [30] Fidalgo TM, Morales-Quezada JL, Muzy GSC, et al. Biological markers in noninvasive brain stimulation trials in major depressive disorder: A systematic review. *J ECT.* 2014;30(1):47-61. doi:10.1097/YCT.0b013e31828b34d8
- [31] Majumder P, Balan S, Gupta V, Wadhwa R, Perera TD. The Safety and Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Major Depression Among Children and Adolescents: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(4). doi:10.7759/cureus.14564
- [32] Croarkin PE, MacMaster FP. Transcranial Magnetic Stimulation for Adolescent Depression. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2019;28(1):33-43. doi:10.1016/j.chc.2018.07.003
- [33] Magavi LR, Reti IM, Vasa RA. A review of repetitive transcranial magnetic stimulation for adolescents with treatment-resistant depression. *Int Rev Psychiatry.* 2017;29(2):79-88. doi:10.1080/09540261.2017.1300574
- [34] Sigrist C, Vöckel J, Macmaster FP, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of adolescent depression : a systematic review and meta - analysis of aggregated and individual - patient data from uncontrolled studies. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2022;31(10):1501-1525. doi:10.1007/s00787-022-02021-7
- [35] Oberman LM, Hynd M, Nielson DM, Towbin KE, Lisanby SH, Stringaris A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Adolescent Major Depressive Disorder: A Focus on Neurodevelopment. *Front Psychiatry.* 2021;12(April). doi:10.3389/fpsyt.2021.642847

- [36] Qiu H, Liang K, Lu L, et al. Efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in children and adolescents with depression: A systematic review and preliminary meta-analysis. *J Affect Disord.* 2023;320(April 2022):305-312. doi:10.1016/j.jad.2022.09.060
- [37] Hett D, Rogers J, Humpston C, Marwaha S. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Depression in Adolescence: A Systematic Review. *J Affect Disord.* 2021;278(July 2020):460-469. doi:10.1016/j.jad.2020.09.058
- [38] Sun CH, Mai JX, Shi ZM, et al. Adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation for adolescents with first-episode major depressive disorder: a meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2023;14(August). doi:10.3389/fpsyt.2023.1200738
- [39] U.S. Food & Drug Administration 10903 New Hampshire Avenue, Silver Spring M 20993. Indications for Use. Published online 2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/devicesatfda/index.cfm?db=pmn&id=K231926>
- [40] FDA. NeuroStar TMS Therapy System.
- [41] midvalleyhealthcare.com. Neurostar TMS Therapy TMS Resource Guide What Is NeuroStar Transcranial Magnetic Stimulation Therapy (TMS)? Published online 2024:1-30. <https://midvalleyhealthcare.com/neurostar-tms-resource-guide>
- [42] Zewdie E, Ciechanski P, Kuo HC, et al. Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: Prospective single center evidence from 3.5 million stimulations. *Brain Stimul.* 2020;13(3):565-575. doi:10.1016/j.brs.2019.12.025
- [43] Cullen KR, Jasberg S, Nelson B, Klimes-Dougan B, Lim KO, Croarkin PE. Seizure Induced by Deep Transcranial Magnetic Stimulation in an Adolescent with Depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26(7):637-641. doi:10.1089/cap.2016.0070
- [44] Chiramberro M, Lindberg N, Isometsä E, Kähkönen S, Appelberg B. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced seizures in an adolescent patient with major depression: A case report. *Brain Stimul.* 2013;6(5):830-831. doi:10.1016/j.brs.2013.02.003

- [45] Croarkin PE, Wall CA, King JD, Kozel A, Daskalakis ZJ. Pain during transcranial magnetic stimulation in youth. *Innov Clin Neurosci*. 2011;8(12):18-23.
- [46] Pan F, Li D, Wang X, Lu S, Xu Y, Huang M. Neuronavigation-guided high-dose repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depressive adolescents with suicidal ideation: A case series. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2675-2679. doi:10.2147/NDT.S176125
- [47] Croarkin PE, Elmaadawi AZ, Aaronson ST, et al. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adolescents: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(2):462-469. doi:10.1038/s41386-020-00829-y
- [48] Croarkin PE, Macmaster FP. Transcranial Magnetic Stimulation for Adolescent Depression. *Child Adolesc Psychiatry Clin NA*. 2024;28(1):33-43. doi:10.1016/j.chc.2018.07.003

WYKORZYSTANIE INHIBITORÓW PDE4 W LECZENIU DEPRESJI

Magdalena Stencel, Błażej Pilarski, Julia Kuca, Bartosz Bula

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

Abstrakt: Depresja jest jedną z najczęstszych chorób psychicznych. Zostaje w niej zaburzona praca ośrodkowego układu nerwowego. Inhibitory PDE4 są lekami wpływającymi na wzrost stężenia cAMP, dlatego mogą potencjalnie być zastosowane jako leki przeciwdepresyjne. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych dają obiecujące wyniki w zakresie możliwości zastosowania tych leków w terapii depresji, również kliniczne badania wykazały porównywalną skuteczność tych leków ze standardowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Potrzeba jednak kolejnych badań, w szczególności z zastosowaniem nowych związków, aby możliwe było wykorzystanie tych leków w praktyce klinicznej. Celem niniejszego rozdziału jest omówienie aspektów związanych z wykorzystaniem inhibitorów PDE4 w leczeniu depresji. W tym celu przeanalizowano związaną z tematem literaturę dostępną w bazach medycznych takich jak: PubMed, Google Scholar, Scopus.

Słowa kluczowe: depresja, inhibitory PDE4, rolipram

Abstract: Depression is one of the most common mental disorders. It involves the disruption of the central nervous system's functioning. PDE4 inhibitors are drugs that increase cAMP concentration, and thus they have the potential to be used as antidepressants. Studies conducted on animal models provide promising results regarding the possibility of using these drugs in depression therapy. Clinical trials have also shown that these drugs have comparable efficacy to standard antidepressants. However, further research, especially involving new compounds, is needed to enable the use of these drugs in clinical practice. The aim of this chapter is to discuss the aspects related to the use of PDE4 inhibitors in the treatment of depression. For this purpose, literature related to the topic available in medical databases such as PubMed, Google Scholar, and Scopus was analyzed..

Keywords: depression, PDE4 inhibitors, rolipram

Wstęp

Zaburzenia depresyjne są opisywane jako stany charakteryzujące się depresyjnym nastrojem lub anhedonią, którym towarzyszą inne objawy wpływające na zdolność jednostki do funkcjonowania. [1].

Depresja jest narastającym problemem w naszym społeczeństwie. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), może na nią chorować nawet 350 mln osób [2]. Przy czym dotyka ona kobiet dwukrotnie częściej niż mężczyzn [3]. W Polsce, według danych z badania EZOP I, na depresję w 2011 roku cierpiało 3,4% osób [4]. Przeprowadzone 7 lat później badanie EZOP II pokazało, że zaburzenia depresyjne występują u 3,84% Polaków [5]. Wskazuje to na tendencję wzrostową zachorowań na depresję.

Zaburzenia depresyjne oddziałują negatywnie zarówno na pacjenta jak i na jego otoczenie. Osoby te są mniej wydajne w pracy, gorzej funkcjonują w płaszczynie życia rodzinnego oraz społecznego [6].

Według analiz WHO, w 2002 roku depresja plasowała się na czwartym miejscu pod względem przyczyn niepełnosprawności na całym świecie. Prognozy wskazują, że do 2030 roku będzie ona zajmować drugie miejsce w krajach wysokorozwiniętych i trzecie miejsce w krajach niskorozwiniętych pod względem częstości występowania jako przyczyny niepełnosprawności [7].

Sposoby leczenia depresji możemy podzielić na farmakologiczne i nefarmakologiczne. Do nefarmakologicznych metod leczenia możemy zaliczyć: terapię poznawczo-behawioralną, interwencje biologiczne (takie jak przezczaszkowa stymulacja prądem stałym, czy przezczaszkowa stymulacja magnetyczna – TMS), interwencje naturopatyczne (ziołolecznictwo, suplementy diety i akupunktura) oraz terapię światłem [8, 9].

W farmakologicznym leczeniu depresji pierwszorazowo stosowane są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* – SSRI), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors* – SNRI), trazodon, bupropion, mirtazapina, mianseryna, moklobemid, wortiooksetyna, agomelatyna. W drugim rzucie stosowane są takie leki jak trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki trójpiersścieniowe (*Tricyclic Antidepressants* – TCA) oraz reboksetyna [10].

Mimo wielu sposobów leczenia aż 60–70% pacjentów nie doświadcza całkowitej remisji, a u 30–40% nie stwierdza się nawet wystarczającej odpowiedzi na zastosowany lek [11].

Powoduje to konieczność poszukiwania nowych form terapii, które umożliwią leczenie osób niereagujących odpowiednio na standardowe leczenie. Celem tego przeglądu jest zobrazowanie możliwości wykorzystania inhibitorów fosfodiesterazy 4 w leczeniu zaburzeń depresyjnych.

Rola cAMP w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego

Monoaminergiczne szlaki sygnałowe działają głównie poprzez białka G, prowadząc do zmian w aktywności cykazy adenylanowej, co powoduje zwiększenie stężenia monofosforanu adenozyiny (cAMP) doprowadzając do aktywacji kinazy białkowej A (PKA) [12].

Szlak cyklicznego monofosforanu adenozyiny (cAMP) oraz kinazy białkowej A (PKA) pełni istotną funkcję w układzie nerwowym poprzez kontrolę wzrostu i rozwoju neuronów, elastyczności synaptycznej, procesu neurogenety oraz utrwalania pamięci. cAMP zwiększa sygnały zewnętrzne głównie poprzez aktywację PKA, co wywołuje szereg reakcji biochemicznych oraz fizjologicznych efektów [13].

Białko wiążące element odpowiedzi na cAMP (*cAMP response element-binding protein* - CREB) ulega ekspresji we wszystkich komórkach mózgu i należy do rodziny białek, które działają jako czynniki transkrypcyjne [14]. Wykazano, że białko to ma znaczenie w patogenezie depresji, a leczenie farmakologiczne wpływa na zwiększoną fosforylację tego białka [15, 16, 17]. Zmniejszona aktywność białka CREB dodatkowo wpływa na spadek ekspresji neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* - BDNF, który także ma udowodnioną rolę w patogenezie depresji [18].

Fosfodiesterazy

Fosfodiesterazy (PDE) to nadrodzina enzymów, w której obecnie zidentyfikowano 11 grup izoenzymów, obejmujących ponad 50 izoform. Aktywność PDE występuje w każdej komórce organizmu, jednak występuje odmienna komórkowa dystrybucja izoenzymów [19]. Enzymy te odpowiadają za hydrolizę cyklicznych nukleotydów – cAMP i cGMP, unieczynnając je [20].

Fosfodiesteraza 4

PDE4 jest izoenzymem specyficznym dla cAMP i jest największą podrodziną PDE [19]. Możemy w nim wyróżnić regiony C-końcowy i N-końcowy. Region C-końcowy zawiera rdzeń katalityczny [21]. Z kolei region N-końcowy składa się z N-końcowej domeny kierującej (TD) oraz zawiera konserwatywne regiony upstream 1 i 2 (UCR1 i UCR2), które są połączone ze sobą oraz z domeną katalityczną odpowiednio przez region łącznikowy 1 i 2 (LR1 i LR2) [22]. Ze względu na obecność unikalnych regionów N-końcowych, izoformy PDE4 może podzielić na 4 rodziny – A, B, C, D [23]. Regiony N-końcowe mają wiele ról funkcjonalnych. Obejmują one: kierowanie do określonych lokalizacji subkomórkowych oraz modulację odpowiedzi na sygnały z cząsteczek regulatorowych lub modyfikacji potranslacyjnych [21].

Ekspresję PDE4 stwierdza się w wielu narządach m. in. mózgu, wątrobie, płucach, nerkach, sercu oraz komórkach odpornościowych [24]. Jest on enzymem modulującym stan zapalny i integralność nabłonka [25].

W zwierzęcych modelach eksperymentalnych stwierdzono szkodliwy wpływ zwiększonej ekspresji PDE4 na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego [25, 26]. Nadekspresję tego enzymu można stwierdzić w wielu ważnych neurologicznych stanach chorobowych oraz zaburzeniach neurorozwojowych [27, 28].

Inhibitory PDE4

Enzymy PDE4 hydrolizują cAMP. Inhibitory tego enzymu zwiększają więc poziom cAMP, zapobiegając jego rozpadowi. Zdolność inhibitorów PDE4 do zwiększania stężenia cAMP w różnych stanach patologicznych, może mieć potencjalne znaczenie w leczeniu chorób [29].

Obecnie w Polsce inhibitory PDE4 są wykorzystywane w praktyce klinicznej. Roflumilast jest stosowany w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [30], a apremilast w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów [31].

Uważa się także, że z uwagi na wysoką obecność PDE4 w mózgu, leki hamujące PDE4 mogą stać się celem terapeutycznym w leczeniu różnych zaburzeń neurologicznych. Kilka inhibitorów PDE4 znajduje się obecnie w fazach badań klinicznych I i II jako potencjalne leki na schorzenia takie jak: choroba Parkinsona, Huntingtona, Alzheimerera, stwardnienie rozsiane oraz depresja. Niemniej jednak, te inhibitory często powodują znaczące działania niepożądane, takie

jak nudności, wymioty i zwiększone wydzielanie kwasu żołądkowego, co ogranicza ich zastosowanie kliniczne [32].

Wpływ inhibitorów PDE4 na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego

Inhibitory PDE4 wpływają poprzez aktywację sygnalizacji cAMP/CREB/BDNF na poprawę pamięci długoterminowej m.in. poprzez zwiększenie przeżywalności neuronów i promowanie neurogenety [33, 34, 35].

Wykazano, że leczenie myszy inhibitorami fosfodiesterazy, zmniejszyło wywołane brakiem snu deficyty w sygnalizacji cAMP, plastyczności synaptycznej i pamięci zależnej od hipokampa [36].

Leczenie rolipramem (selektywnym inhibitorem PDE4) znacząco wpłynęło na anomalie behawioralne (zmniejszenie nadpobudliwości i hiperemocjonalności, zwiększenie spożycia sacharozę). Ponadto rolipram znacząco obniżał poziom kortykosteronu i zwiększał poziomy cAMP, CREB i BDNF. Dodatkowo rolipram zmniejszał markery stresu oksydacyjno-nitrozowego (peroksydacja lipidów i poziom azotynów) oraz przywracał poziom aktywności enzymów antyoksydacyjnych, w tym dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy, co wskazuje na osłabienie stresu oksydacyjno-nitrozowego [37].

Wpływ inhibitorów PDE4 na przebieg depresji w modelach zwierzęcych

Już w 1984r. wykazano potencjalne przeciwdepresyjne działanie rolipramu na myszach [38]. Badanie przeprowadzone na szczurach także wykazało potencjalne przeciwdepresyjne działanie selektywnych inhibitorów fosfodiesterazy cAMP wywołane wzmocnieniem ośrodkowego przekazu noradrenergicznego [39].

Przeprowadzono badanie, w którym przebadano czterdzieści dorosłych samic szczurów Wistar. Grupa z depresją wykazała znaczny wzrost czasu bezruchu, spadek stężenia PKA, CERB, BDNF, dopaminy, kortyzonu i dysmutazy ponadtlenkowej, podczas gdy poziomy fosfodiesterazy-E4, interleukiny-6 i malondialdehydu w hipokampie były znacząco wyższe. Wyniki te uległy istotnemu odwróceniu po leczeniu roflumilastem [40].

Etazolot – związek z klasy pirazolopirydyny, selektywny inhibitor PDE4, łagodził depresję wywołaną łagodnym, nieprzewidywalnym stresem u myszy, w stopniu porównywalnym do fluoksetyny [41, 42], a także wykazywał działanie przeciwdepresyjne w ostrych i przewlekłych modelach depresji u gryzoni

[43]. Wykazano, że leczenie myszy etazolatem ułatwiło im powrót do zdrowia po utracie wagi i zapobiegło zachowaniom depresyjnym wywołanym wielokrotnym podawaniem lipopolisacharydu. Co więcej, działaniu przeciwdepresyjnemu etazolatu towarzyszyło znaczne zmniejszenie poziomów ekspresji PDE4A, PDE4B, PDE4D oraz zwiększenie ekspresji cAMP, CREB i BDNF [44].

Wykazano także, że N-izopropyl-3-(cyklopropylometoksy)-4-difluorometoksybenzamid (FCPR03) – nowy, selektywny inhibitor PDE4 o niewielkim działaniu emetogennym, wykazuje u myszy działanie przeciwdepresyjne [45].

Również inny nowoczesny inhibitor PDE4 – FCPR16, wykazuje działanie przeciwdepresyjne u myszy poddanych łagodnemu stresowi. Dane wskazują, że FCPR16 zwiększa poziom kilku białek, w tym cAMP oraz BDNF [46].

Badania wskazują także na możliwość wykorzystania inhibitorów PDE4 w leczeniu objawów depresji współistniejących z innymi schorzeniami i stanami. Wykazano, że zastosowanie rolipramu może być skuteczne w depresji współistniejącej z chorobą Alzheimera, zmniejszając nie tylko nasilenie zaburzeń poznawczych, ale także zachowań depresyjnych [47, 48]. Ten lek może także stanowić bezpieczniejszą alternatywę dla hormonalnej terapii zastępczej w leczeniu depresji pomenopauzalnej [49].

Natomiast podawanie szczurom etazolatu znacząco złagodziło objawy związane z chorobą Parkinsona, w tym deficyty motoryczne, zachowania przypominające depresję oraz upośledzenie pamięci zarówno krótkotrwałej, jak i długotrwałej [50]. Z kolei podawanie szczurom z zespołem stresu pourazowego tego leku zmniejszyło objawy depresyjne, a także poprawiło ich pamięć i zmniejszyło lęk [51].

Przeprowadzono także badania na szczurach, które wykazały także potencjalnie lepsze rezultaty leczenia depresji za pomocą skojarzenia inhibitorów PDE4 z tradycyjnymi trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi [52].

Skuteczność leczenia depresji za pomocą inhibitorów PDE4

Już w latach 80. XX w. podejmowano próby leczenia inhibitorami PDE4. Jedno z pierwszych badań obejmowało 10 pacjentów z depresją, z których większość była oporna na poprzednią terapię przeciwdepresyjną. W odpowiedzi na leczenie rolipramem u pięciu pacjentów stwierdzono dobrą lub bardzo dobrą poprawę stanu depresyjnego. U czterech chorych nie zaobserwowano istotnej poprawy, a w jednym przypadku konieczne było przerwanie leczenia ze względu

na pogorszenie stanu zdrowia. W większości przypadków działanie przeciwdepresyjne próbnego preparatu było zauważalne już po 2-4 dniach kuracji [53].

Przeprowadzono badanie z udziałem 58 hospitalizowanych pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi w celu sprawdzenia zależności dawka-skutek trzech różnych dawek rolipramu: 3 x 0,25 mg, 3 x 0,50 mg i 3 x 1,00 mg/dzień. Pod względem pożądanego efektu dawka 3 x 0,50 mg wyróżniała się na tle innych niemal wszystkimi istotnymi parametrami. Jeśli chodzi o odsetek odpowiedzi, skuteczność dawki 3 x 0,25 mg była podobna jak dla placebo. Gorsze działanie dawki 3 x 1,00 mg w porównaniu z dawką 3 x 0,50 mg może wskazywać na odwrotną zależność dawka-skutek w kształcie litery U. Wszystkie trzy dawki charakteryzowały się dobrą tolerancją [54].

Porównywano także działanie rolipramu z innymi lekami. W różnych badaniach wykazano większą lub podobną skuteczność imipraminy w porównaniu rolipramem [55, 56], a także podobną w porównaniu z dezpyraminą przy mniejszej ilości działań niepożądanych, a w szczególności działania antycholinergicznego [57].

Sprawdzono także działanie rolipramu w porównaniu z amitryptyliną. W badaniu z podwójnie ślepą próbą porównano skuteczność i działania niepożądane leku przeciwdepresyjnego i rolipramu w leczeniu choroby depresyjnej wymagającej hospitalizacji. Tempo powrotu do zdrowia u pacjentów leczonych amitryptyliną było znacznie większe niż u pacjentów leczonych rolipramem. Dwa razy więcej pacjentów przerwało leczenie rolipramem z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych w porównaniu z pacjentami leczonymi amitryptyliną. Rolipram powodował mniej działań niepożądanych związanych z blokadą cholinergiczną, ale częściej powodował nudności [58].

Aktualnie prowadzone jest jedno badanie dotyczące skuteczności leczenia rolipramem pacjentów z depresją [59].

Podsumowanie

Udowodniono znaczącą rolę sygnalizacji cAMP/CREB/BDNF na funkcjonowanie OUN. Inhibitory PDE4 poprzez hamowanie hydrolizy cAMP, zwiększają jego stężenie, dzięki czemu potencjalnie możliwe jest wykorzystanie ich w leczeniu zaburzeń depresyjnych.

Badania na modelach zwierzęcych wykazały bezpieczeństwo i potencjalną skuteczność tych związków w leczeniu depresji, zarówno klasycznych, jak i nowo zsyntetyzowanych inhibitorów PDE4 .

Badania na ludziach zostały przeprowadzone głównie w latach 80. i 90. Ich rezultaty były obiecujące wskazując na podobną skuteczność w porównaniu z klasycznymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Niestety badania te nie były kontynuowane, obecnie prowadzone jest jedno badanie oceniające skuteczność tych leków.

Nie ma obecnie także badań sprawdzających skuteczność nowo zsyntetyzowanych inhibitorów PDE4 mających mniejszą tendencję do wywoływania objawów niepożądanych w postaci nudności i wymiotów.

Konieczne są dalsze badania na temat skuteczności inhibitorów PDE4 w leczeniu depresji, gdyż wstępne wyniki są bardzo obiecujące, a nowe leki mogłyby stanowić alternatywę dla osób nieodpowiadających, bądź odpowiadających słabo na standardową terapię.

Referencje

- [1] World Health Organisation. ICD-11 Reference Guide. https://icd.who.int/browse11/content/refguide.ICD11_en/html/index.html#2.45.06Chapter6MentalDisorders|chapter-06-mental-behavioural-or-neurodevelopmental-disorders|c2-37-6
- [2] Depressive disorder (depression). World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
- [3] Parnowski TJ, Łoza B. Nowa Depresja, Nowe Leczenie. Medical Education; 2013
- [4] Kiejna A, Piotrowski P, Adamowski T. The prevalence of common mental disorders in the population of adult Poles by sex and age structure – an EZOP Poland study. *Psychiatria Polska*. 2015;49(1):15-27. doi:10.12740/pp/30811
- [5] Wciórka, J, Leciak, J, Rawska-Kabacińska A, Suchecka E, Świtaj P, Stefanowski B, Stokwiszewski, J. EZOP II: rozpowszechnienie zaburzeń (kiedykolwiek w życiu, ostatnie 12 miesięcy, ostatni miesiąc). Retrieved from https://ezop.edu.pl/wp-content/uploads/2021/12/EZOPII_Rozpowszechnienie.pdf
- [6] Pużyński S. Depresje I Zaburzenia Afektywne. PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2018

- [7] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442
- [8] Farah WH, Alsawas M, Mainou M, et al. Non-pharmacological treatment of depression: a systematic review and evidence map. *Evid Based Med.* 2016;21(6):214-221. doi:10.1136/ebmed-2016-110522
- [9] Gysin F, Gysin F, Gross F. A depressão do inverno e a fototerapia. Estado dos conhecimentos [Winter depression and phototherapy. The state of the art]. *Acta Med Port.* 1997;10(12):887-893
- [10] Samochowiec J, Dudek D, Kucharska Mazur J, et al. Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających – wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta Krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych. *Psychiatria Polska.* 2021;55(2):235-259. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/132496
- [11] Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ.* 2005;331(7509):155-157. doi:10.1136/bmj.331.7509.155
- [12] Gass P, Riva MA. CREB, neurogenesis and depression. *Bioessays.* 2007;29(10):957-961. doi:10.1002/bies.20658
- [13] Gao F, Yang S, Wang J, Zhu G. cAMP-PKA cascade: An outdated topic for depression?. *Biomed Pharmacother.* 2022;150:113030. doi:10.1016/j.biopha.2022.113030
- [14] CARLEZONJR W, DUMAN R, NESTLER E. The many faces of creb. *Trends in Neurosciences.* 2005;28(8):436-445. doi:10.1016/j.tins.2005.06.005
- [15] Yao W, Cao Q, Luo S, et al. Microglial Erk-NRBP1-CREB-BDNF signaling in sustained antidepressant actions of (r)-ketamine. *Molecular Psychiatry.* 2021;27(3):1618-1629. doi:10.1038/s41380-021-01377-7
- [16] Xiao X, Zhang C, Grigoriou-Serbanescu M, et al. The cAMP responsive element-binding (CREB)-1 gene increases risk of major psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2018;23(9):1957-1967. doi:10.1038/mp.2017.243

- [17] Gundersen BB, Briand LA, Onksen JL, Lelay J, Kaestner KH, Blendy JA. Increased hippocampal neurogenesis and accelerated response to antidepressants in mice with specific deletion of CREB in the hippocampus: role of cAMP response-element modulator τ . *J Neurosci*. 2013 Aug 21;33(34):13673-85. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1669-13.2013. PMID: 23966689; PMCID: PMC3755714
- [18] Gao F, Yang S, Wang J, Zhu G. cAMP-PKA cascade: An outdated topic for depression?. *Biomed Pharmacother*. 2022;150:113030. doi:10.1016/j.biopha.2022.113030
- [19] Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. Phosphodiesterase inhibitors. *British Journal of Pharmacology*. 2006;147(S1). doi:10.1038/sj.bjp.0706495
- [20] Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: A new target for the development of specific therapeutic agents. *Pharmacology & Therapeutics*. 2006;109(3):366-398. doi:10.1016/j.pharmthera.2005.07.003
- [21] Fertig BA, Baillie GS. PDE4-Mediated cAMP Signalling. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2018;5(1):8. Published 2018 Jan 31. doi:10.3390/jcdd5010008
- [22] Bolger GB. Molecular biology of the cyclic AMP-specific cyclic nucleotide phosphodiesterases: a diverse family of regulatory enzymes. *Cell Signal*. 1994;6(8):851-859. doi:10.1016/0898-6568(94)90018-3
- [23] Houslay MD, Schafer P, Zhang KYJ. Keynote review: Phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discovery Today*. 2005;10(22):1503-1519. doi:10.1016/s1359-6446(05)03622-6
- [24] Müller T, Engels P, Fozard JR. Subtypes of the type 4 cAMP phosphodiesterases: structure, regulation and selective inhibition. *Trends Pharmacol Sci*. 1996;17(8):294-298. doi:10.1016/0165-6147(96)10035-3
- [25] Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9. doi:10.3389/fphar.2018.01048
- [26] Yang F, Sumbria RK, Xue D, et al. Effects of PDE4 pathway inhibition in rat experimental stroke. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2014;17(3):362. doi:10.18433/j3s02v

- [27] Delhaye S, Bardoni B. Role of phosphodiesterases in the pathophysiology of neurodevelopmental disorders. *Mol Psychiatry*. 2021;26(9):4570-4582. doi:10.1038/s41380-020-00997-9
- [28] Zebda R, Paller AS. Phosphodiesterase 4 inhibitors. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(3). doi:10.1016/j.jaad.2017.11.056
- [29] Prickaerts J, Heckman PR, Blokland A. Investigational phosphodiesterase inhibitors in phase I and phase II clinical trials for alzheimer's disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2017;26(9):1033-1048. doi:10.1080/13543784.2017.1364360
- [30] Śliwiński P., Górecka D., Jassem E., Pierzchała W.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2014; 82: 227–263
- [31] Gonczerz G., Tuchocka-Kaczmarek A.: Leczenie farmakologiczne łuszczykowego zapalenia stawów. Omówienie zaleceń European League Against Rheumatism 2015. *Med. Prakt.*, 2016; 10: 36–42
- [32] Bhat A, Ray B, Mahalakshmi AM, et al. Phosphodiesterase-4 enzyme as a therapeutic target in neurological disorders. *Pharmacological Research*. 2020;160:105078. doi:10.1016/j.phrs.2020.105078
- [33] Rutten K, Prickaerts J, Schaenzle G, Rosenbrock H, Blokland A. Sub-chronic ROLIPRAM treatment leads to a persistent improvement in long-term object memory in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2008;90(3):569-575. doi:10.1016/j.nlm.2008.04.016
- [34] Fujioka T, Fujioka A, Duman RS. Activation of camp signaling facilitates the morphological maturation of newborn neurons in adult hippocampus. *The Journal of Neuroscience*. 2004;24(2):319-328. doi:10.1523/jneurosci.1065.03.2004
- [35] Li Y-F, Huang Y, Amsdell SL, Xiao L, O'Donnell JM, Zhang H-T. Antidepressant- and anxiolytic-like effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram on behavior depend on cyclic AMP response element binding protein-mediated neurogenesis in the hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(11):2404-2419. doi:10.1038/npp.2009.66

- [36] Vecsey CG, Baillie GS, Jaganath D, et al. Sleep deprivation impairs cAMP signalling in the hippocampus. *Nature*. 2009;461(7267):1122-1125. doi:10.1038/nature08488
- [37] Jindal A, Mahesh R, Bhatt S. Type 4 phosphodiesterase enzyme inhibitor, rolipram rescues behavioral deficits in olfactory bulbectomy models of depression: Involvement of hypothalamic-pituitary-adrenal axis, cAMP signaling aspects and antioxidant defense system. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015;132:20-32. doi:10.1016/j.pbb.2015.02.017
- [38] Wachtel H. Potential antidepressant activity of rolipram and other selective cyclic adenosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase inhibitors. *Neuropharmacology*. 1983;22(3):267-272. doi:10.1016/0028-3908(83)90239-3
- [39] O'Donnell JM. Antidepressant-like effects of rolipram and other inhibitors of cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase on behavior maintained by differential reinforcement of low response rate. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;264(3):1168-1178
- [40] Hassan G, Kamar SA, Rady HY, Abdelrahim DS, Abdel Hay Ibrahim NH, Lasheen NN. A study of roflumilast treatment on functional and structural changes in hippocampus in depressed Adult male Wistar rats. *PLoS One*. 2024;19(2):e0296187. Published 2024 Feb 5. doi:10.1371/journal.pone.0296187
- [41] Jindal A, Mahesh R, Bhatt S. Etazolate, a phosphodiesterase 4 inhibitor reverses chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior and brain oxidative damage. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;105:63-70. doi:10.1016/j.pbb.2013.01.020
- [42] Xie J, Bi B, Qin Y, et al. Inhibition of phosphodiesterase-4 suppresses HMGB1/RAGE signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *Brain Behav Immun*. 2021;92:67-77. doi:10.1016/j.bbi.2020.11.029
- [43] Jindal A, Mahesh R, Gautam B, Bhatt S, Pandey D. Antidepressant-like effect of etazolate, a cyclic nucleotide phosphodiesterase 4 inhibitor--an approach using rodent behavioral antidepressant tests battery. *Eur J Pharmacol*. 2012;689(1-3):125-131. doi:10.1016/j.ejphar.2012.05.051

- [44] Guo J, Lin P, Zhao X, et al. Etazolate abrogates the lipopolysaccharide (LPS)-induced downregulation of the cAMP/pCREB/BDNF signaling, neuroinflammatory response and depressive-like behavior in mice. *Neuroscience*. 2014;263:1-14. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.01.008
- [45] Yu H, Zou Z, Zhang X, et al. Inhibition of Phosphodiesterase 4 by FCPR03 Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behaviors in Mice: Involvement of p38 and JNK Signaling Pathways. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):513. Published 2018 Feb 8. doi:10.3390/ijms19020513
- [46] Zhong Q, Yu H, Huang C, et al. FCPR16, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, produces an antidepressant-like effect in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;90:62-75. doi:10.1016/j.pnpbp.2018.10.017
- [47] Cong YF, Liu FW, Xu L, et al. Rolipram Ameliorates Memory Deficits and Depression-Like Behavior in APP/PS1/tau Triple Transgenic Mice: Involvement of Neuroinflammation and Apoptosis via cAMP Signaling. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023;26(9):585-598. doi:10.1093/ijnp/pyad042wang
- [48] Wang H, Zhang FF, Xu Y, et al. The Phosphodiesterase-4 Inhibitor Roflumilast, a Potential Treatment for the Comorbidity of Memory Loss and Depression in Alzheimer's Disease: A Preclinical Study in APP/PS1 Transgenic Mice. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;23(10):700-711. doi:10.1093/ijnp/pyaa048
- [49] Zaki ES, Sayed RH, Saad MA, El-Yamany MF. Roflumilast ameliorates ovariectomy-induced depressive-like behavior in rats via activation of AMPK/mTOR/ULK1-dependent autophagy pathway. *Life Sci*. 2023;327:121806. doi:10.1016/j.lfs.2023.121806
- [50] Alzoubi KH, Mokhemer E, Abuirmeileh AN. Beneficial effect of etazolate on depression-like behavior and, learning, and memory impairment in a model of Parkinson's disease. *Behav Brain Res*. 2018;350:109-115. doi:10.1016/j.bbr.2018.05.004
- [51] Alzoubi KH, Al Subeh ZY, Khabour OF. Evaluating the protective effect of etazolate on memory impairment, anxiety- and depression-like behaviors induced by post traumatic stress disorder. *Brain Res Bull*. 2017;135:185-192. doi:10.1016/j.brainresbull.2017.10.012

- [52] Itoh T, Tokumura M, Abe K. Effects of rolipram, a phosphodiesterase 4 inhibitor, in combination with imipramine on depressive behavior, CRE-binding activity and BDNF level in learned helplessness rats. *Eur J Pharmacol.* 2004;498(1-3):135-142. doi:10.1016/j.ejphar.2004.07.084
- [53] Zeller E, Stief HJ, Pflug B, Sastre-y-Hernández M. Results of a phase II study of the antidepressant effect of rolipram. *Pharmacopsychiatry.* 1984;17(6):188-190. doi:10.1055/s-2007-1017435
- [54] Fleischhacker WW, Hinterhuber H, Bauer H, et al. A multicenter double-blind study of three different doses of the new cAMP-phosphodiesterase inhibitor rolipram in patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology.* 1992;26(1-2):59-64. doi:10.1159/000118897
- [55] Hebenstreit GF, Fellerer K, Fichte K, et al. Rolipram in major depressive disorder: results of a double-blind comparative study with imipramine. *Pharmacopsychiatry.* 1989;22(4):156-160. doi:10.1055/s-2007-1014599
- [56] Bertolino A, Crippa D, di Dio S, et al. Rolipram versus imipramine in inpatients with major, "minor" or atypical depressive disorder: a double-blind double-dummy study aimed at testing a novel therapeutic approach. *Int Clin Psychopharmacol.* 1988;3(3):245-253. doi:10.1097/00004850-198807000-00006
- [57] Guiot-Goffioul F, Gerard-Vandenhove MA, Troisfontaines B, Breulet M, von Frenckell R, Bobon D. Résultats préliminaires d'une étude en double aveugle entre le rolipram et la désipramine chez des déprimés majeurs hospitalisés [Preliminary results of a double-blind study between rolipram and desipramine in hospitalized patients with major depressive symptoms]. *Acta Psychiatr Belg.* 1987;87(2):230-235.
- [58] Scott AI, Perini AF, Shering PA, Whalley LJ. In-patient major depression: is rolipram as effective as amitriptyline?. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;40(2):127-129. doi:10.1007/BF00280065
- [59] Sadat City University. The Phosphodiesterase 4 Inhibitor Roflumilast as an Adjunct to Antidepressants in Major Depressive Disorder Patients. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04751071. Updated November 21, 2023. Accessed May 30, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04751071?cond=depression&intr=PDE%20inhibitor&rank=4>

POSTĘPY W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Matylda Kujawińska, Iga Kwas, Justyna Zientek, Piotr Ziobro

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

Abstrakt: Stwardnienie rozsiane to przewlekła choroba zapalno-demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego prowadząca do nieurazowej niepełnosprawności. Dochodzi w niej do wielogniskowego uszkodzenia tkanki nerwowej. Ma przebieg fazowy z okresami zaostrzeń i remisji. Diagnozowana jest najczęściej między 20, a 40 rokiem życia. Choruje na nią około 46 tysięcy Polaków, w czym przeważającą grupą chorych stanowią kobiety. Obecny rozwój medycyny, zainteresowanie chorobą i szersze badania nad etiologią SM doprowadziły do powstania nowych leków, a inne bardzo obiecujące są w fazie badań klinicznych. W tym rozdziale przedstawione zostaną najnowsze przeciwciała monoklonalne ublituximab oraz ofatumumab, jak również leki immunomodulujące ozanimod, ponesimod oraz inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona będące w fazie badań klinicznych.

Słowa kluczowe: evobrutinib, ofatumumab, przeciwciała monoklonalne, SM, ublituximab.

Abstract: Multiple sclerosis is a chronic inflammatory-demyelinating disease of the central nervous system leading to non-traumatic disability. It causes multifocal damage to the nervous tissue. It has a phasic course with periods of exacerbations and remissions. It is most often diagnosed between the ages of 20 and 40, and approximately 46,000 Poles suffer from it, the majority of whom are women. The current development of medicine, interest in the disease and broader research on the etiology of MS have led to the creation of new drugs, and other very promising ones are in the clinical trial phase. This chapter will present the latest monoclonal antibodies ublituximab and ofatumumab, as well as immunomodulatory drugs ozanimod, ponesimod and Bruton's tyrosine kinase inhibitors currently in undergoing clinical trials.

Key words: evobrutinib, ofatumumab, monoclonal antibodies, MS, ublituximab.

Opis choroby

Stwardnienie rozsiane to choroba zapalno-demielinizacyjna OUN, która została zakwalifikowana jako odrębna, możliwa do zidentyfikowania jednostka przez von Frerichsa, Vulpiana, Charcota i innych w połowie XIX wieku [1]. Podejrzewa się, że na świecie choruje na nią 2,3 miliona ludzi [2]. Największą liczbę zachorowań notuje się w Europie, USA, Kanadzie, Nowej Zelandii oraz południowej Australii, a najmniej w Azji, krajach tropikalnych i subtropikalnych [3]. Aktualna klasyfikacja fenotypowa stwardnienia rozsianego obejmuje postacie: rzutowo-remisyjna (RRMS), klinicznie izolowany zespół objawów (CIS), radiologicznie izolowany zespół objawów (RIS), wtórnie postępującą (SPMS), pierwotnie postępującą (PPMS) [4]. Przebieg rzutowo-remisyjny zwykle jest pierwszą i najczęstszą postacią diagnozowaną u pacjentów [5]. SSMS rozwija się po 20-25 latach u 90% chorych z wcześniej zdiagnozowanym RRMS. W naturalnym przebiegu choroby pacjenci żyją zazwyczaj 20 lat z umiarkowanymi zaburzeniami neurologicznymi i 30 lat z ciężką niepełnosprawnością [6]. Objawy kliniczne są niezwykle zróżnicowane i obejmują utratę wzroku, zaburzenia czucia, osłabienie motoryczne, niezdarność, niepewny chód, zaburzenia pęcherza, zaburzenia jelit, funkcji seksualnych, a także zaburzenia poznawcze, zmiany nastroju lub osobowości, nietolerancję ciepła i zmęczenie.

Patogeneza

Patogeneza stwardnienia rozsianego nie jest do końca poznana. Uznaje się ją za chorobę wieloczynnikową, a wśród czynników ryzyka wymienia się: szerokości geograficzną, poziom witaminy D w surowicy, palenie papierosów, płęć, otyłość dziecięcą, zakażenie wirusem Epsteina-Barra, zmiany mikrobiomu jelitowego oraz czynniki genetyczne. Na uwagę zasługuje również obserwacja związku choroby na terenie północnej Europy z haplotypem HLA (ludzki antygen leukocyтарny) DRB1*1501, a w regionie Morza Śródziemnego z haplotypem HLA-DRB1*0301, HLA-DRB1*0405 oraz HLA-DRB1*1303 [7]. Kluczową rolę w patogenezie choroby odgrywa adaptacyjny układ odpornościowy składający się z limfocytów T oraz B [8]. Za początek choroby uznaje się aktywację limfocytów T, które reagują na antygeny OUN (ośrodkowy układ nerwowy) na obwodzie, a wyjaśnienie dlaczego ten proces zachodzi ma dwie hipotezy. Pierwsza odnosi się do immunologicznej reaktywności krzyżowej z obcymi antygenami. Druga zaś przedstawia poznawanie przez limfocyty T antygenów pochodzących

z OUN, które przedostały się do głębokich szyjnych węzłów chłonnych [9]. Po dotarciu do krążenia autoreaktywne limfocyty T przyczepiają się do cząsteczek adhezyjnych i wytwarzają metaloproteinazy macierzy. Skutkuje to przerywaniem bariery krew-mózg oraz inicjacją produkcji autooprzeciwciał mielinowych w limfocytach B [10]. Z kolei limfocyty T różnicują się do limfocytów pomocniczych Th1, Th2, Th17 uszkadzających strukturę ośrodkowego układu nerwowego bezpośrednio, bądź pośrednio przez prozapalne cytokiny: IL-2 (interleukina-2), IL-12, IL-15, IL-17, TNF- α (czynnik martwicy nowotworów-alfa). Charakterystyczną cechą następującej patologii jest utrata aksonów bądź neuronów, demielinizacja oraz glejoza astrocytarna. Utrata aksonów może występować zarówno szybko w nowych zmianach, jak również wolniej w zmianach przewlekłych [11]. Powstałe w tym procesie tylko częściowo zmielinizowane aksony nie przekazują impulsów powodując objawy w zaopatrywanych przez te neurony obszarach [12].

Diagnostyka

Nie istnieje patognomoniczny objaw czy wynik parakliniczny, który zapewniłby niezawodnie dokładną diagnozę stwardnienia rozsianego. Opiera się więc ona na kompleksowym zebraniu wywiadu, obrazie klinicznym oraz radiologicznym. Kryteria McDonald'a z 2017 roku są standardem diagnostycznym używanym dla każdej postaci tej choroby [13]. Określenie „rzuty choroby” definiuje się jako nowe ubytki neurologiczne trwające dłużej niż 24 godziny, które mogą być związane z lokalizacją anatomiczną, przy braku gorączki lub jakiegokolwiek infekcji. Zmiany w badaniu obrazowym opisywane jako „plaki” składają się z ogniskowej demielinizacji, zapalenia, glejozy i różnego stopnia utraty aksonów [14]. Rozsianie w przestrzeni to zmiana hiperintensywna w obrazie T2-zależnym (obszary z dużą ilością wody są jasne, a tkanki tłuszczowe są ciemne) w dwóch lub więcej typowych obszarach OUN: okołokomorowo, korowo lub okołokorowo, podnamiotowo i rdzeń kręgowy. Rozsianie w czasie to jednoczesna obecność zmian ulegających wzmocnieniu i nieulegających wzmocnieniu gadolinem w dowolnym momencie diagnostyki lub nowa zmiana hiperintensywna w obrazie T2-zależnym/wzmacniająca gadolinem w kontrolnym badaniu MRI (rezonans magnetyczny) niezależnie od czasu wykonania podstawowego badania [15]. W diagnostyce różnicowej powinno się uwzględnić zaburzenia ze spektrum zapalenia nerwu i rdzenia wzrokowego, zaburzenie glikoprotein/oligodendrocytów mielinowych, zespół Susaca, neurosarkoidozę czy neuroboreliozę [16]. Prażki oligoklonalne (OCB) w płynie mózgowo-rdzeniowym zawierają wynik

wewnątrzoponowej syntezy immunoglobulin IgG i IgM w ośrodkowym układzie nerwowym i szacuje się, że są obecne u 90% pacjentów. Do opisu postępu choroby u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oraz do oceny skuteczności interwencji terapeutycznych w badaniach klinicznych używana jest skala EDSS (rozszerzona skala niepełnosprawności). Składa się z porządkowego systemu oceniania od 0 (normalny stan neurologiczny) do 10 (śmierć z powodu stwardnienia rozsianego). Wartości EDSS 4–6 są silnie zależne od zdolności chodzenia [17].

Tabela 1. Kryteria według McDonalda z 2017 roku [14]

Objawy Kliniczne	Badania dodatkowe niezbędne do rozpoznania w MS
Dwa lub więcej rzutów choroby, obiektywne kliniczne dowody wskazujące na obecność 2 lub więcej plak	Żadne
Dwa lub więcej rzutów choroby, obiektywne dowody wskazujące na obecność 1 plaki (zmiana z innego obszaru OUN, która wyraźnie wskazuje na poprzedni atak)	Żadne
Dwa lub więcej rzutów choroby, obiektywne dowody wskazujące na obecność 1 plaki	Rozsianie w przestrzeni wykazane przez dodatkowy atak kliniczny obejmujący inne umiejscowienie w OUN lub badaniem MRI
Jeden rzut choroby, obiektywne dane wskazujące na 2 lub więcej plak	Rozsianie w czasie, potwierdzone dodatkowym atakiem klinicznym/badaniem MRI lub wykazaniem prążków oligoklonalnych specyficznych dla płynu mózgowo-rdzeniowego
Jeden rzut choroby, obiektywne dane wskazujące na obecność 1 plaki	Rozsianie w przestrzeni wykazane przez dodatkowy atak kliniczny obejmujący inne umiejscowienie w OUN lub badanie MRI oraz rozsiew w czasie, wykazany dodatkowym atakiem klinicznym/badaniem MRI lub wykazaniem prążków oligoklonalnych specyficznych dla płynu mózgowo-rdzeniowego

Leczenie

Jednym z pierwszych leków stosowanych w stwardnieniu rozsianym był metyloprednizolon oraz prednizon w ciągłym wlewie dożylnym [18]. Obecnie lista używanych leków znacząco wzrosła i możemy je podzielić na wysoko, umiarkowanie oraz nisko efektywne. Do nisko efektywnych leków zaliczamy interferon

beta-1a/interferon-1b, octan glatirameru, teriflunomid. Wśród umiarkowanie efektywnych wymieniamy analogi sfingozyny, fumaran dimetylu, fumaran diroksymelu, a do wysoko efektywnych zaliczamy przeciwciała monoklonalne [19]. Brak nowych zmian w badaniu MRI jest podstawową metodą oceniania odpowiedzi na leczenie, ale ma ograniczoną wartość w przewidywaniu spowolnienia postępu klinicznego [20]. Niżej podsumowano najnowsze leki z niektórych wyżej wymienionych grup, jak również przedstawiono aktualną widzę dotyczącą inhibitorów kinazy Brutona i ich zastosowaniu w stwardnieniu rozsianym.

Przeciwciała monoklonalne

Przeciwciała monoklonalne (mAb) zostały otrzymane po raz pierwszy w 1975 roku przez Koehlera oraz Milsteina, a dekadę później zaczęły być wykorzystywane w badaniach klinicznych [21]. W przeciwieństwie do przeciwciał poliklonalnych są one tworzone przez klon tego samego limfocyту B i wykazują bardzo wysoką swoistość wobec danego antygenu. Już w latach osiemdziesiątych minionego wieku zajęto się wykorzystaniem mAb w terapii MS kierując je przeciwko cząsteczkom CD6, CD2, CD4 (antygen różnicowania komórkowego) [22]. W ostatnim czasie poza stosowanymi wysoce skutecznymi preparatami, do których zaliczamy natalizumab, alemtuzumab, daclizumab, ocrelizumab, powstały nowe leki jak ofatumumab oraz ublituximab.

Ofatumumab to lek refundowany w Polsce od listopada 2022 roku. Stosowany jest w aktywnej rzutowej postaci stwardnienia rozsianego. Jest on w pełni humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, skierowanym konkretnie przeciwko antygenowi CD20 obecnym jedynie na limfocytach B (od fazy pro-B), którego stężenie zwiększa się aż do pełnej dojrzałości komórki [23]. Działa poprzez aktywację *in vitro* cytotoksyczności zależnej od dopełniacza i cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał [24]. Przy wyższej wyjściowej liczbie limfocytów B działa skuteczniej. W badaniach klinicznych wykazano, że u 98% pacjentów w 12 tygodniu terapii poziom limfocytów B wyniósł poniżej 10 komórek/ μ l, a liczba ta utrzymywała się nawet do 120 tygodnia [25]. Średni okres regeneracji wynosił 24,6 tygodnia, co jest okresem krótszym niż w przypadku innych anti-CD20 przeciwciał monoklonalnych [26]. W podwójnie-slepych, podwójnie-pozorowanych badaniach klinicznych udowodniono, że wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym ofatumumab wiązał się z niższym rocznym odsetkiem nawrotów niż teryflunomid [27]. Zgodnie z meta analizą z końca 2020 roku, ofatumumab może być podobnie skuteczny w porównaniu

z innymi wysoce skutecznymi przeciwciałami monoklonalnymi (tj. alemtuzumabem, natalizumabem i ocrelizumabem) [28]. Podawany jest podskórnie zaczynając od jednego wstrzyknięcia raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tydzień bez wstrzyknięcia. Kolejne wstrzyknięcie podaje się tydzień później, a następnie co miesiąc. W przeciwieństwie do starszych leków tego rodzaju jak rituximab oraz ocrelizumab, nie jest konieczna wizyta w placówce medycznej/ szpitalu przy podaniu. Wśród występujących działań niepożądanych należy wymienić: infekcje, reakcje na infuzję, reaktywacje wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz bóle głowy.

Ublituximab to przeciwciało monoklonalne anti-CD20 zaakceptowane do terapii osób dorosłych z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego, w tym z zespołem klinicznie izolowanym, chorobą nawracająco-remisyjną, i aktywną chorobą wtórnie postępującą, od dnia 28 grudnia 2022 w USA [29]. Jest to przeciwciało chimeryczne co oznacza, że preparat jest bardziej skłonny do indukowania przeciwciał przeciwleukowych niż w pełni ludzkie lub humanizowane przeciwciało jakim jest ocrelizumab [30]. Podawany jest w formie wlewu dożylnego. Wśród działań niepożądanych najczęściej wymienianym jest reakcja w miejscu podania oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Wymieniana jest również bezsenność, ból kończyn, zmęczenie, zakażenia związane z wirusem opryszczki oraz zakażenia dolnych dróg oddechowych. W badaniach II fazy lek spowodował całkowite zmniejszenie liczby limfocytów B (>99%) w ciągu 4 tygodni, a u 93% pacjentów w 48 tygodniu leczenia nie wystąpiły nawroty choroby [31]. W porównaniu do reszty przeciwciał anti-CD20, ublituximab osiągnął najwyższą wartość ADCC (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał), przy użyciu najniższej dawki spośród leków tej samej grupy stosowanych w MS. W porównaniu do teryflunomidu miał niższą ocenioną wartość w skali EDSS w odniesieniu do 12-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności [32].

Immunomodulatory: Ozanimod oraz Ponesimod

Immunomodulatory to leki, których główną funkcją jest aktywacja lub supresja układu immunologicznego. W terapii stwardnienia rozsianego koncentrują się na zmniejszeniu ilości rzutów, zwolnienie procesów degradacji neurologicznej oraz ograniczenie ilości aktywnych zmian w rezonansie magnetycznym. Do najnowszych stosowanych w terapiach stwardnienia rozsianego zaliczamy ozanimod oraz ponesimod.

Ozanimod to lek immunomodulujący zatwierdzony do stosowania w leczeniu SM na terenie europejskim. Stosowany jest w leczeniu klinicznie izolowanego zespołu objawów (CIS), postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS) i wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (SPMS) [33]. Działa jako agonista na receptor sfingozyno-1-fosforanu (S1P) [34]. Receptor ten ma wpływ na migrację komórek odpornościowych i gra rolę w patogenezie chorób autoimmunologicznych, pulmonologicznych, sercowo-naczyniowych oraz stwardnieniu rozsianym [35]. Dzięki wiązaniu się z receptorem S1P na limfocytach, indukowana jest internalizacja i degradację receptorów S1P zapobiegając tym wydostawaniu się limfocytów z tkanki limfatycznej [36]. Działa selektywnie oraz z wysokim powinowactwem na dwie izoformy receptora: S1PR1 oraz SP1PR5. Minimalizuje przy tym efekty niepożądane z porównaniu z lekami mniej selektywnymi [37]. Substancja ta ma zdolność do łatwego przenikania przez barierę krew-mózg dzięki czemu bezpośrednio wchodzi w interakcje z receptorami OUN, co może częściowo odpowiadać za korzyść terapeutyczną leku [38]. Przyjmowana jest doustnie raz dziennie. Dawka leku wzrasta przez pierwsze 8 dni terapii do maksymalnej dawki dziennej 0,92mg. Z najczęstszych działań niepożądanych odnotowano przejściowe opóźnienia przewodzenia AV, obniżenie tętna, wzrost ciśnienia tętniczego, spadek FEV1 oraz spadek FVC [39]. Lek nie ma narazie wystarczająco szerokiego zastosowania, aby można było stwierdzić, że nie powoduje klinicznie widocznego uszkodzenia wątroby, choć wiadomo o znacznym, ale przejściowym wzroście aktywności aminotransferazy w surowicy [40]. W pięcioletnich przedłużonych badaniach DAYBREAK trwających w latach 2016-2021 wykazano, że u 71% pacjentów biorących ten lek nie wystąpiły nawroty choroby przez okres 48 miesięcy [41]. Należy unikać podawania preparatu pacjentom z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, niestabilną dławicą piersiową i niewydolnością serca. Przed podaniem należy wykluczyć występowanie arytmii i bloku przedsionkowo-komorowego [42].

Ponesimod to lek immunomodulujący zaakceptowany do terapii MS w marcu 2021 w USA oraz w czerwcu 2021 w Unii Europejskiej. Dozwolony jest do leczenia między innymi: klinicznie izolowanego zespołu objawów (CIS), RRMS, PPMS i aktywnego SPMS (FDA) [43]. Tak samo jak wcześniej wspomniany ozanimod, lek ten jest agonistą receptora dla sfingozyno-1-fosforanu z tą różnicą, że dzięki większej selektywności działa silniej na receptor SP1PR1 niż na inne izoformy tego receptora [44]. Blokując migrację limfocytów z narządów limfatycznych ogranicza przedostawanie się autoreaktywnych komórek do ośrodkowego układu nerwowego [45]. Jest lekiem bezpośrednio aktywnym, bez aktywnych

metabolitów, redukującym względną liczbę limfocytów o 60-70% [46]. Poziom limfocytów wzrasta do normy w ciągu jednego tygodnia co jest udogodnieniem przy potrzebie zaprzestania leczenia w przypadku działań niepożądanych, jednak stwarza obawę o szybką reaktywację choroby [47]. Jest podawany drogą doustną w dawce 20mg raz na dobę po okresie tritracji dwóch tygodni. Wśród obserwowanych działań niepożądanych należy wymienić: podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, łysienie oraz infekcje górnych dróg oddechowych [48].

Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona

Kinazy tyrozynowe Brunona (BTK) są niereceptorowymi kinazami tyrozynowymi należącymi do rodziny kinaz Tec (kinazy tyrozynowo-białkowe). Wszystkie komórki krwiotwórcze posiadają ich izoformę BTK-A, lecz głównie występują one na limfocytach B, gdzie odgrywają istotną rolę w dojrzewaniu, różnicowaniu, przeżyciu komórki oraz sygnalizacji komórkowej [49]. Dodatkowo ulegają ekspresji w komórkach dendrytycznych oraz mikrogleju. Ich odkrycia dokonał Ogdena Bruton w 1952 r. podczas leczenia małego chłopca z powodu nawracającego zapalenia płuc, któremu w surowicy brakowało immunoglobuliny G [50]. Ich inhibitory (BTKi) powodują przede wszystkim spowolnienie proliferacji, hamowanie adhezji oraz migracji komórek, zmieniając ekspresję receptora dla chemokin [51]. Dzięki wspomnianym działaniu mają potencjał stanowić niszczącą komórek alternatywną formę modulacji limfocytów B. LFM-A13 był pierwszym na świecie zsyntetyzowanym BTKi. Ibrutynib był pierwszym zatwierdzonym przez FDA w 2013 roku inhibitorem BTK, ze stwierdzonym szerokim działaniem w obrębie rodziny kinaz TEC i innych kinaz tyrozynowych, używanym do leczenia nowotworów układu krwiotwórczego [52]. BTKi w leczeniu stwardnienia rozsianego są obiecującymi kandydatami, ze względu na zdolność przekraczania bariery krew-mózg oraz wpływowi na wrodzony układ odpornościowy [53]. Udowodnione zostały zmiany fizjologiczne w mikrogleju, które zachodzą w wyniku hamowania BTK, do których zaliczamy zmniejszoną fagocytozę, zapobieganie aktywacji mikrogleju i zmniejszenie wydzielania cytokin prozapalnych [54]. W ostatnio przeprowadzonych badaniach znaleziono również dowody na to, że hamowanie BTK powoduje w komórkach mieloidalnych uzyskanie fenotypu regulatorowego, promując tym naprawę mieliny [55]. Obecnie są w fazie badań klinicznych. U pacjentów z RRMS lub PPMS oceniane jest bezpieczeństwo i skuteczność pięciu inhibitorów BTK: evobrutinibu, fenebrutinibu,

remibrutinibu oraz tolebrutinibu w badaniach klinicznych III fazy oraz orelabrutinibu w badaniach II fazy [56]. Same leki podzielono na dwie grupy w zależności od mechanizmu ich inhibicji na nieodwracalne (evobrutinib, orelabrutinib, tolebrutinib, remibrutinib) oraz odwracalne (fenebrutinib) [57].

Evobrutinib jest wysoce selektywnym, kowalencyjnym inhibitorem BTK przenikającym do ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na ciągły obrót endogennego białka BTK jego działanie jest odwracalne po odstawieniu leku [58]. W eksperymentach na mysich modelach autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia zaleźnego od limfocytów B, jak i zaleźnych od komórek T, evobrutinib ograniczał zapalenie ośrodkowego układu nerwowego i nasilenie choroby, co sugeruje potencjalnie szerszą korzyść terapeutyczną w stwardnieniu rozsianym. W badaniach drugiej fazy, w której brało udział 213 pacjentów, które trwały 48 tygodni, zaobserwowano zmniejszenie liczby limfocytów B CD19+ , a poziomy IgG i jej podtypów zostały utrzymane na tym samym poziomie bez istotnych zmian [59]. Badania wykazały wpływ substancji na zmiany w mózgu związane z przewlekłym stanem zapalnym i utratą tkanki nerwowej obecne u pacjentów z MS [60]. Dotychczas nie potwierdzono w przeprowadzonych badaniach, znaczącego wpływu evobrutinibu na roczny współczynnik nawrotów (ARR) ani progresję niepełnosprawności. Dostępne są doniesienia, że drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej są powiązane z podwyższonym względnym ryzykiem infekcji oportunistycznych, w tym infekcji grzybiczych w obrębie OUN. Obecnie trwają dalsze badania analizujące ARR, bezpieczeństwo leku, różne parametry w obrazach rezonansu magnetycznego oraz czas do pierwszego wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności [61].

Tolebrutinib jest silnym, selektywnym oraz nieodwracalnym inhibitorem BTK. Ma podwójny mechanizm działania, działając zarówno na odporność nabytą, jak i wrodzoną [62]. Tolebrutinib wykazuje szybkie wchłanianie po podaniu doustnym na czczo. W badaniach I fazy nie stwierdzono żadnych problemów związanych z bezpieczeństwem ani tolerancją leku u zdrowych ochotników [63]. Wśród skutków ubocznych leku wymienia się biegunkę [64]. W badaniach fazy 2b wykazano, zaleźne od dawki, zmniejszenie liczby nowych zmian w OUN po 12 tygodniach leczenia, z maksymalnym efektem uzyskiwanym przy podaniu 60 mg [65]. Obecnie jest on oceniany ,w dwóch niezależnych badaniach fazy 3, u chorych na SPMS oraz PPMS. Ich głównym celem jest zbadanie wpływu tolebrutinibu na spowolnienie progresji niepełnosprawności [66].

Remibrutinib charakteryzuje się wysoką selektywnością oraz kowalencyjnym wiązaniem [67]. Podawany jest doustnie. In vitro wykazał hamowanie zaleźnej od

BCR funkcji APC komórek B i zależnej od FcGR odpowiedzi prozapalnej w komórkach szpiku [68]. Nie uzyskano hamującego efektu względem limfocytów T [69]. Wykazuje obiecującą skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej [70]. Obecnie trwają dwa badania kliniczne trzeciej fazy nad jego zastosowaniem u chorych z postacią rzutowo-emisyjną stwardnienia rozsianego, porównujące jego działanie z teriflunomidem, a ich datę zakończenia podano na rok 2030.

Podsumowanie

Mimo wielu dostępnych metod terapeutycznych stwardnienie rozsiane pozostaje chorobą nieuleczalną. Postępy w rozumieniu patomechanizmów kryjących się za rozwojem choroby umożliwiły jednak rozwój leczenia w nowym kierunku. Pionierami innowacyjnego podejścia terapeutycznego są inhibitory BTK różniący się mechanizmem działania od dotychczas stosowanych leków. Potrzebne jest jednak dokończenie trwających i przeprowadzenie kolejnych badań klinicznych, aby przede wszystkim określić skuteczność tych leków w zapobieganiu progresji niepełnosprawności. Obiecującą terapią przyszłości może się również okazać terapia genowa i komórkowa oraz nanomedycyna. Od wielu lat prowadzone badania nad przeszczepem komórek macierzystych krwi mają obiecujące wyniki, a terapie genowe są przeprowadzane na modelach przedklinicznych.

Referencje

- [1] Murray TJ. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci.* 2009;277 Suppl 1:S3-S8. doi:10.1016/S0022-510X(09)70003-6
- [2] Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:723-730. doi:10.1016/B978-0-444-64076-5.00046-6
- [3] Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol.* 2016;36(2):103-114. doi:10.1055/s-0036-1579693
- [4] Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2015;28(3):193-205. doi:10.1097/WCO.000000000000206

- [5] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560
- [6] Mariottini A, De Matteis E, Muraro PA. Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: Current Status. *BioDrugs*. 2020;34(3):307-325. doi:10.1007/s40259-020-00414-1
- [7] Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, Lezhnyova V, Khaibullin T, Martynova E, Khaiboullina S, Baranwal M. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol*. 2022 Sep 23;13:996469. doi: 10.3389/fimmu.2022.996469. PMID: 36211343; PMCID: PMC9539795.
- [8] Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-1636. doi:10.1016/S0140-6736(18)30481-1
- [9] Rodríguez Murúa S, Farez MF, Quintana FJ. The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2022;17:121-139. doi:10.1146/annurev-pathol-052920-040318
- [10] Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(8):e37297. doi:10.1097/MD.00000000000037297
- [11] Schiess N, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2016;36(4):350-356. doi:10.1055/s-0036-1585456
- [12] Shah A, Panchal V, Patel K, et al. Pathogenesis and management of multiple sclerosis revisited. *Dis Mon*. 2023;69(9):101497. doi:10.1016/j.disamonth.2022.101497
- [13] Travers BS, Tsang BK, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Aust J Gen Pract*. 2022;51(4):199-206. doi:10.31128/AJGP-07-21-6103
- [14] Ömerhoca S, Akkaş SY, İçen NK. Multiple Sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2018;55(Suppl 1):S1-S9. doi: 10.29399/npa.23418. PMID: 30692847; PMCID: PMC6278620.

- [14] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
- [15] Pérez CA, Cuascut FX, Hutton GJ. Immunopathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Multiple Sclerosis: A Clinical Update. *Neurol Clin.* 2023;41(1):87-106. doi:10.1016/j.ncl.2022.05.004
- [16] Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, et al. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2024;403(10422):183-202. doi:10.1016/S0140-6736(23)01473-3
- [17] Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14:58. Published 2014 Mar 25. doi:10.1186/1471-2377-14-58
- [18] Carter JL, Rodriguez M. Immunosuppressive treatment of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1989;64(6):664-669. doi:10.1016/s0025-6196(12)65345-2
- [19] Mey GM, Mahajan KR, DeSilva TM. Neurodegeneration in multiple sclerosis. *WIREs Mech Dis.* 2023;15(1):e1583. doi:10.1002/wsbm.1583
- [20] Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol.* 2023;22(1):78-88. doi:10.1016/S1474-4422(22)00289-7
- [21] Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet.* 2000;355(9205):735-740. doi:10.1016/s0140-6736(00)01034-5
- [22] Hohlfeld R, Wekerle H. Drug insight: using monoclonal antibodies to treat multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2005;1(1):34-44. doi:10.1038/ncpneuro0016
- [23] Florou D, Katsara M, Feehan J, Dardiotis E, Apostolopoulos V. Anti-CD20 Agents for Multiple Sclerosis: Spotlight on Ocrelizumab and Ofatumumab. *Brain Sci.* 2020;10(10):758. Published 2020 Oct 20. doi:10.3390/brainsci10100758
- [24] AlDallal SM. Ofatumumab - a valid treatment option for chronic lymphocytic leukemia patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:905-907. Published 2017 Jul 20. doi:10.2147/TCRM.S140023

- [25] de Sèze J, Maillart E, Gueguen A, et al. Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: From pathology to the clinic. *Front Immunol.* 2023;14:1004795. Published 2023 Mar 23. doi:10.3389/fimmu.2023.1004795
- [26] Kang C, Blair HA. Ofatumumab: A Review in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis [published correction appears in *Drugs.* 2021 Dec 29;:]. *Drugs.* 2022;82(1):55-62. doi:10.1007/s40265-021-01650-7
- [27] Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020;383(6):546-557. doi:10.1056/NEJMoa1917246
- [28] Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res.* 2020;9(18):1255-1274. doi:10.2217/cer-2020-0122
- [29] Lee A. Ublituximab: First Approval. *Drugs.* 2023;83(5):455-459. doi:10.1007/s40265-023-01854-z
- [30] Delgado SR, Faissner S, Linker RA, Rammohan K. Key characteristics of anti-CD20 monoclonal antibodies and clinical implications for multiple sclerosis treatment. *J Neurol.* 2024;271(4):1515-1535. doi:10.1007/s00415-023-12007-3
- [31] Margoni M, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *J Neurol.* 2022;269(3):1316-1334. doi:10.1007/s00415-021-10744-x
- [32] Alvarez E, Steinman L, Fox E, et al. Reduced disease progression with ublituximab vs teriflunomide in the phase 3 ULTIMATE I and II studies in relapsing multiple sclerosis [abstract no. DMT03 plus presentation]. *Int J MS Care.* 2022;24(Suppl 1):2.
- [33] Lassiter G, Melancon C, Rooney T, et al. Ozanimod to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Disease, Drug Efficacy and Side Effects. *Neurol Int.* 2020;12(3):89-108. Published 2020 Dec 3. doi:10.3390/neurolint12030016
- [34] Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2021;385(14):1280-1291. doi:10.1056/NEJMoa2033617

- [35] Chen H, Wang J, Zhang C, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor, a new therapeutic direction in different diseases. *Biomed Pharmacother.* 2022;153:113341. doi:10.1016/j.biopha.2022.113341
- [36] Sun Y, Yang Y, Wang Z, Jiang F, Chen Z, Wang Z. Ozanimod for Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2020;11:589146. Published 2020 Nov 20. doi:10.3389/fphar.2020.589146
- [37] Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L, et al. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res.* 2020;9(4):275-285. doi:10.2217/cer-2019-0169
- [38] Fronza M, Loreface L, Frau J, Cocco E. An Overview of the Efficacy and Safety of Ozanimod for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* 2021 May 11;15:1993-2004. doi: 10.2147/DDDT.S240861. PMID: 34007159; PMCID: PMC8123972.
- [39] Lamb YN. Ozanimod: First Approval. *Drugs.* 2020;80(8):841-848. doi:10.1007/s40265-020-01319-7
- [40] Multiple Sclerosis Agents. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; September 7, 2022.
- [41] Cree BA, Selmaj KW, Steinman L, et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Up to 5 years of follow-up in the DAYBREAK open-label extension trial [published correction appears in *Mult Scler.* 2022 Nov 30;:13524585221138507]. *Mult Scler.* 2022;28(12):1944-1962. doi:10.1177/13524585221102584
- [42] Gros B, Kaplan GG. Ulcerative Colitis in Adults: A Review. *JAMA.* 2023;330(10):951-965. doi:10.1001/jama.2023.15389
- [43] Faissner S, Gold R. Efficacy and Safety of Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2018 and Future Developments. *CNS Drugs.* 2022;36(8):803-817. doi:10.1007/s40263-022-00939-9
- [44] Markham A. Ponesimod: First Approval. *Drugs.* 2021;81(8):957-962. doi:10.1007/s40265-021-01523-z

- [45] Ianniello A, Pozzilli C. Ponesimod to treat multiple sclerosis. *Drugs Today (Barc)*. 2021;57(12):745-758. doi:10.1358/dot.2021.57.12.3353166
- [46] Ruggieri S, Quartuccio ME, Prosperini L. Ponesimod in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: An Update on the Emerging Clinical Data. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2022;12:61-73. Published 2022 Mar 22. doi:10.2147/DNND.S313825
- [47] Elisa Baldin & Alessandra Lugaresi (2020): Ponesimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, DOI: 10.1080/14656566.2020.1799977
- [48] Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(5):558–567. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0405
- [49] Rozkiewicz D, Hermanowicz JM, Kwiatkowska I, Krupa A, Pawlak D. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors (BTKIs): Review of Preclinical Studies and Evaluation of Clinical Trials. *Molecules*. 2023;28(5):2400. Published 2023 Mar 6. doi:10.3390/molecules28052400
- [50] Arsenault S, Benoit RY, Clift F, Moore CS. Does the use of the Bruton Tyrosine Kinase inhibitors and the c-kit inhibitor masitinib result in clinically significant outcomes among patients with various forms of multiple sclerosis?. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;67:104164. doi:10.1016/j.msard.2022.104164
- [51] Nakhoda S, Vistarop A, Wang YL. Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2023;200(2):137-149. doi:10.1111/bjh.18418
- [52] Ringheim GE, Wampole M, Oberoi K. Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors and Autoimmune Diseases: Making Sense of BTK Inhibitor Specificity Profiles and Recent Clinical Trial Successes and Failures. *Front Immunol*. 2021;12:662223. Published 2021 Nov 3. doi:10.3389/fimmu.2021.662223
- [53] Furman MJ, Meuth SG, Albrecht P, et al. B cell targeted therapies in inflammatory autoimmune disease of the central nervous system. *Front Immunol*. 2023;14:1129906. Published 2023 Mar 9. doi:10.3389/fimmu.2023.1129906

- [54] Greenberg BM. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors for Multiple Sclerosis Treatment: A New Frontier. *Neurol Clin.* 2024;42(1):155-163. doi:10.1016/j.ncl.2023.07.006
- [55] Yong VW. Microglia in multiple sclerosis: Protectors turn destroyers. *Neuron.* 2022;110(21):3534-3548. doi:10.1016/j.neuron.2022.06.023
- [56] Krämer J, Bar-Or A, Turner TJ, Wiendl H. Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2023 May;19(5):289-304. doi: 10.1038/s41582-023-00800-7. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37055617; PMCID: PMC10100639.
- [57] Shulga O, Chabanova A, Kotsiuba O. Bruton's tyrosine kinase inhibitors in the treatment of multiple sclerosis. *Postep Psychiatr Neurol.* 2023;32(1):23-30. doi:10.5114/ppn.2023.126319
- [58] Montalban X, Wallace D, Genovese MC, et al. Characterisation of the safety profile of evobrutinib in over 1000 patients from phase II clinical trials in multiple sclerosis, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: an integrated safety analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023;94(1):1-9. doi:10.1136/jnnp-2022-328799
- [59] Montalban X, Wallace D, Genovese MC, et al. Characterisation of the safety profile of evobrutinib in over 1000 patients from phase II clinical trials in multiple sclerosis, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: an integrated safety analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023;94(1):1-9. doi:10.1136/jnnp-2022-328799
- [60] Arnold DL, Elliott C, Martin EC, Hyvert Y, Tomic D, Montalban X. Effect of Evobrutinib on Slowly Expanding Lesion Volume in Relapsing Multiple Sclerosis: A Post Hoc Analysis of a Phase 2 Trial. *Neurology.* 2024;102(5):e208058. doi:10.1212/WNL.0000000000208058
- [61] Geladaris A, Torke S, Weber MS. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors in Multiple Sclerosis: Pioneering the Path Towards Treatment of Progression?. *CNS Drugs.* 2022;36(10):1019-1030. doi:10.1007/s40263-022-00951-z
- [62] Nicolas O, Moliner P, Soubayrol P, et al. Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-Tolebrutinib After Oral Administration in Humans, Contribution of the Metabolites to Pharmacological Activity. *Clin Drug Investig.* 2023;43(8):653-665. doi:10.1007/s40261-023-01296-1

- [63] Owens TD, Smith PF, Redfern A, et al. Phase 1 clinical trial evaluating safety, exposure and pharmacodynamics of BTK inhibitor tolebrutinib (PRN2246, SAR442168). *Clin Transl Sci.* 2022;15(2):442-450. doi:10.1111/cts.13162
- [64] von Hundelshausen P, Siess W. Bleeding by Bruton Tyrosine Kinase-Inhibitors: Dependency on Drug Type and Disease. *Cancers (Basel).* 2021;13(5):1103. Published 2021 Mar 4. doi:10.3390/cancers13051103
- [65] Reich DS, Arnold DL, Vermersch P, et al. Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(9):729-738. doi:10.1016/S1474-4422(21)00237-4
- [66] Sriwastava S, Elkhooly M, Amatya S, et al. Recent advances in the treatment of primary and secondary progressive Multiple Sclerosis. *J Neuroimmunol.* Published online February 17, 2024. doi:10.1016/j.jneuroim.2024.578315
- [67] Gabizon R, London N. A Fast and Clean BTK Inhibitor. *J Med Chem.* 2020;63(10):5100-5101. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c00597
- [68] Angst D, Gessier F, Janser P, et al. Discovery of LOU064 (Remibrutinib), a Potent and Highly Selective Covalent Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *J Med Chem.* 2020;63(10):5102-5118. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b01916
- [69] Nuesslein-Hildesheim B, Ferrero E, Schmid C, et al. Remibrutinib (LOU064) inhibits neuroinflammation driven by B cells and myeloid cells in preclinical models of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2023;20(1):194. Published 2023 Aug 26. doi:10.1186/s12974-023-02877-9
- [70] Maurer M, Berger W, Giménez-Arnau A, et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Feb;151(2):579]. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(6):1498-1506.e2. doi:10.1016/j.jaci.2022.08.027

ZASTOSOWANIE DMT W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Anna Cidyło, Amelia Kłonica, Kacper Jaros

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

Abstrakt: N,N-dimetylotryptamina (DMT) jest alkaloidem indolowym zawierającym grupy tryptaminy znane jako dwumetylowe pochodne tryptaminy. Substancja ta zaliczana jest do psychodelików oraz występuje endogennie u roślin, zwierząt. U ludzi wykazuje obecność szczególnie w osoczu, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym. DMT jako psychoplastogen wykazuje wpływ na układ nerwowy poprzez regulację wzrostu i pobudzeń nerwowych, który wzmacnia zdolności do adaptacji i poprawia funkcjonalność neuronalną. Znalazło to szczególne zastosowanie w leczeniu zaburzeń depresyjnych, lękowych czy chorób neurodegeneracyjnych, do tych ostatnich zaliczamy stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*, *RRMS*), w których DMT zmniejsza zarówno liczbę jak i nasilenie powtarzających się nawrotów poprzez opóźnianie uszkodzenia się nerwów. We wczesnych stadiach wprowadzenie odpowiednio dostosowanej terapii dla pacjenta, może prowadzić do poprawy długoterminowych wyników klinicznych. Celem pracy jest ukazanie unikatowych właściwości DMT w powiązaniu z funkcjonalnością układu nerwowego.

Słowa kluczowe: leczenie, N,N-dimetylotryptamina, stwardnienie rozsiane

Abstract: N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an indole alkaloid containing tryptamine groups known as dimethyl tryptamine derivatives. This substance is classified as psychodelic and occurs endogenously in plants and animals. In humans, it is present especially in plasma, urine and cerebrospinal fluid. DMT, as a psychoplastogen, has an effect on the nervous system by regulating the growth and stimulation of nerves, which strengthens the ability to adapt and improves neuronal functionality. This has found particular application in the treatment of depressive and anxiety disorders and neurodegenerative diseases. The latter include *relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)*, in which DMT reduces both the number and severity of repeated relapses by delaying the damaging nerves. In the early stages, introducing appropriately tailored therapy to the patient may lead to improved long-term clinical outcomes. The aim of the work is to show the unique properties of DMT in connection with the functionality of the nervous system.

Keywords: multiple sclerosis, N,N-dimethyltryptamine, treatment

Wstęp

Stwardnienie rozsiane (ang. *sclerosis multiplex*, *SM*) to choroba o podłożu demielinizacyjnym, polegająca głównie na powstawaniu uszkodzeń w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Podstawa patologiczna tego schorzenia uderza szczególnie w strukturę osłonek mielinowych otaczających komórki nerwowe w mózgu i rdzeniu kręgowym. Mielina pełni rolę ważnego izolatora zapewniając szybki przepływ sygnałów nerwowych. Powstałe uszkodzenia prowadzą do zakłóceń w przekazywaniu impulsów między komórkami nerwowymi, co może powodować szereg objawów neurologicznych. Chorobę klinicznie cechują generowane ataki zapalne w układzie nerwowym, które stale prowadzą do powstawania okresów częściowych nawrotów. W przypadku formy rzutowo-remisyjnej pacjent doświadcza przeplatających się ataków poprzedzonych okresami remisji o różnej częstotliwości. Trwałe i nieleczone uszkodzenia mogą prowadzić do narastającej niewydolności neurologicznej oraz utraty funkcjonalności neuronów. Celem wykrycia wczesnych stadiów stwardnienia rozsianego jest zmniejszenie klinicznie widocznej aktywności zapalnej, która powoduje utratę objętości neuronów oraz maksymalizację długoterminowego zdrowia mózgu. Wprowadzenie odpowiednio spersonalizowanej terapii z wykorzystaniem DMT może przyczynić się do zoptymalizowania poziomu uszkodzonych tkanek i zapewnić pozytywne rokowania dla przyszłych pacjentów [1-5]. N,N-dimetylotryptamina jest klasyfikowana jako klasyczny psychodelik, który swoją budową przypomina serotoninę (5-hydroksytryptaminę, 5-HT). Naturalnie substancja ta występuje w licznych gatunkach roślin oraz ludzkim mózgu. Odkrycie to zostało potwierdzone w 1970 roku przez amerykańskiego farmakologa Juliusa Axelroda, który uzyskał Nagrodę Nobla w tej dziedzinie [6]. Farmakologiczne działanie substancji jest oparte na wywoływaniu silnych doświadczeń psychodelicznych wyróżniających się zmienną immersyjnością. Efekty pojawiają się dość szybko i charakteryzują się różnorodnymi wyobrazeniami wizualnymi w oparciu o zagięcie postrzegania czasu i przestrzeni poprzez stymulację odczuć somatycznych. DMT wykazuje właściwości neuroprotektcyjne, immunomodulujące oraz wzmagające efekty przeciwzapalne, które regulują aktywność mikrogleju. Substancja ta odgrywa kluczową rolę w ujednoczeniu neuroplastyczności i środowiska zapalnego mózgu. Postawiono diagnozę o potencjalnej roli DMT jako neuroprzekaznika, który w układzie nerwowym prowadzi do dynamicznych zmian takich jak neurogeneza, gliogeneza [7-9]. Właściwości neuroplastyczne mogą stanowić fundamentalny przełom w terapii chorób psychicznych, neurodegeneracyjnych do których

zaliczamy stwardnienie rozsiane. Biologiczne funkcje DMT zostały uzasadnione w latach siedemdziesiątych XX wieku obecnością zwiększonego stężenia tej substancji w okolicach zakończeń nerwowych błon synaptosomalnych. Ponadto stwierdzono przeciwzapalne i antyoksydacyjne właściwości w potencjalnym leczeniu N,N-dimetylotryptaminą, które redukuje negatywne skutki stresu oksydacyjnego poprzez poprawę skutków neurofizjologicznych. Substancja ta w swobodny sposób może przekraczać barierę krew-mózg i w stężeniu nanomolowym wiąże się z receptorami serotonergicznymi i adrenergicznymi oraz receptorem sigma-1 [10,11]. Ten ostatni receptor stanowi główny element dla doświadczeń psychodelicznych. W szczególności podtyp *SIG-1R* ulega szerokiej ekspresji w zakresie komórek układu nerwowego takich jak: mikroglej i oligodendrocyty. Potwierdzają to dowody dotyczące neuroprotekcji w procesie apoptozy neuronów, wpływając na zapalenie nerwów w różnych zaburzeniach neurologicznych w tym stwardnienia rozsianego. Z punktu widzenia farmakologicznego wykorzystywana substancja w leczeniu zaburzeń psychicznych i neurodegeneracyjnych, reguluje funkcje mózgu poprzez kontrolowanie poziomów neurotransmiterów monoaminowych takich jak: dopamina i epinefryna. W celu domknięcia roli DMT warto zaznaczyć, że prowadzi ono do proliferacji neuronalnych komórek macierzystych, jednocześnie powodując migracje neuroblastów z użyciem antagonistów receptorów *5-HT1A/2A*, które mogą różnicować się w kierunku neuronów i komórek glejowych [12]. Warto zaznaczyć, że DMT nie wywołuje tolerancji wobec receptorów, ani nie daje pozytywnego efektu wobec wystąpienia tachyfilaksji. W konsekwencji, nie obniża działania farmakologicznego uznając to za podstawę w zastosowaniu N,N-dimetylotryptaminy w leczeniu stwardnienia rozsianego [13-15].

Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane jest jedną z najczęściej występujących przewlekłych chorób o charakterze neurodegeneracyjnym ośrodkowego układu nerwowego. Najwięcej zachorowań przypada głównie w przedziale 20-40 lat i częściej zostaje odnotowane u kobiet, niż u mężczyzn. Wyróżniamy 4 podtypy SM: rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS*) jest to najczęściej występująca forma stanowi około 85%; wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. *secondary progressive multiple sclerosis, SPMS*) towarzyszy ono pacjentom chorującym na RRMS; pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. *primary progressive multiple sclerosis, PPMS*), które stanowi

zaledwie 15-20%, natomiast charakteryzuje się stałym narastaniem objawów neurologicznych z pojedynczymi okresami stabilności bądź remisji. Postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (ang. *progressive-relapsing multiple sclerosis, RPMS*), występuje u 6-10% charakteryzuje się stałą progresją choroby z ostrymi rzutami, między którymi jest widoczny ciągły rozwój choroby [16,17].

W kontekście niniejszej pracy skupimy się głównie na postaci rzutowo-remisyjnej, w której kluczowym parametrem potwierdzającym proces patologiczny są zmiany zachodzące w obrębie układu immunologicznego. Szczególnie narażona na uszkodzenia jest tłuszczowa otoczka wokół nerwów zwana mieliną, która w przebiegu SM jest rozpoznawalna przez układ odpornościowy za obcy element. Limfocyty w przebiegu odpowiedzi immunologicznej powodują uszkodzenie struktury osłonki czego konsekwencją jest zapalenie nerwu. Jeżeli powstające zapalenia cyklicznie się powtarzają to finalnie prowadzą do śmierci komórki nerwowej tworząc plaki demielinizacyjne. Uszkodzone obszary nerwowe mają charakter aktywny i wykazują cechy przewlekłego procesu zapalno-demielinizacyjnego. Osoby chore na postać RRMS borykają się z występowaniem rzutu, czyli nagłym pojawieniem się zaostrzonych objawów choroby. Czas trwania nawrotów może osiągać od kilku dni do kilku tygodni i jest zależny od zaawansowania stadium choroby. W tym czasie system immunologiczny atakuje własne komórki nerwowe w mózgu oraz rdzeniu kręgowym. Przeżywające oligodendrocyty obecne w okolicach plaki komórek prekursorowych zostają pobudzone przez uwalniające się mediatory prozapalne skłaniając je do migracji i różnicowania do nowych oligodendrocytów. Stanowi to podstawowy motor remielinizacji poprzez odtworzenie osłonek mielinowych na zachowanych aksonach.

Symptomatologia stwardnienia rozsianego najczęściej ukazuje się w postaci objawów neurologicznych i jest ona zróżnicowana względem każdego pacjenta atakując różne okolice mózgu. W SM zaobserwujemy niedowłady piramidowe, które dotyczą zarówno kończyn górnych jak i dolnych obejmując często więcej niż jedną kończynę. Dość typowym schorzeniem jest parapareza lub tetrapareza z zasadniczą przewagą dolnych partii kończyn, która z biegiem czasu nabiera charakteru spastycznego. W początkowym okresie choroby pacjenci skarżą się na narastające zaburzenia koordynacji i precyzji ruchów, co świadczy o uszkodzeniach mózdzku poprzedzające wystąpienie ataksji. Pojawia się drżenie zamiarowe, trudność w wykonaniu ruchów naprzemiennych. Ponadto towarzyszy temu zaburzenie ośrodka równowagi w czasie chodzenia prowadząc do zarzucania jednostronnego. Trudność w widzeniu odgrywa główną rolę w pojawiających się objawach - szczególnie neuralgia i zapalenie pozagałkowe nerwu wzrokowego. W przebiegu

choroby pojawiają się uporczywe problemy z nietrzymaniem moczu spowodowane występowaniem pęcherza spastycznego. Osoba z takim zaburzeniem oddaje imperatywnie mocz bardzo małymi porcjami wywołując niekontrolowane skurcze mięśnia wypieracza pęcherza. W wyniku uszkodzenia dróg korowo-rdzeniowych dochodzi do zmian demielinizacyjnych, które blokują prawidłową mikcję pęcherza [17-21].

Rozpoczynając diagnozę SM należy: ocenić uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego na podstawie badania neurologicznego lub rezonansu magnetycznego (*ang. magnetic resonance imaging, MRI*), wykonać badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (*ang. CSF*) oraz przeprowadzić diagnostykę różnicową. Metoda *MRI* wykazuje bardzo dużą czułość w efekcie należy do jednych z podstawowych form diagnostycznych, w szczególności widoczne są lezje powstające w trakcie rzutu. Na podstawie zmian demielinizacyjnych w sekwencjach *T2* i *PD* można dostrzec nieregularną, odgraniczoną postać SM najwcześniej zlokalizowaną w części okołokomorowej ciała modzełowatego, pniu mózgu i podkorowo w móżdżku. Objawem klinicznym jest pojawienie się izolowanego zespołu *CIS* (*ang. clinically isolated syndrome*), którego diagnoza potwierdzona jest na podstawie występowania pojedynczego epizodu neurologicznego trwającego co najmniej 24 godziny. Świadczy to o piętrowych objawach neuronalnych na podłożu demielinizacji. Wyróżniamy kryterium podziału względem zespołu *CIS* zdefiniowane przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Stwardnienia Rozsianego (*ang. McDonald Criteria*) [21-24]. Kryterium *MRI* dla wieloogniskowości *DIS* (*ang. Dissemination in Space*) umożliwia odnalezienie przynajmniej jednej zmiany demielinizacyjnej, w sekwencji *T2* w lokalizacji typowej dla SM. Oceny kryteriów *MRI* dla wieloczasowości (*ang. DIT*) dokonuje się po 3 miesiącach od wystąpienia pierwszych objawów. Dodatkowe występowanie nowych zmian na obrazach *T2*-zależnych w kolejnym badaniu ocenia się jeżeli pierwsze badanie MR wykonano po min. 30 dniach od wystąpienia objawów [22].

Strategia leczenia SM

Dostosowanie uprzednio odpowiedniej formy leczenia umożliwia przede wszystkim określenie częstości występowania rzutów choroby na przestrzeni lat. Stanowi to główny czynnik prognostyczny, który ma na celu obniżenie poziomu rozwoju niepełnosprawności chorego. Obecnie na rynku stosuje się terapię polegającą na wykorzystaniu leków immunomodulujących, których mechanizm oparty jest na redukcji lub zatrzymaniu powstających zapaleń w mózgu i rdzeniu

kręgowym. W przypadku postaci RRSM możliwa jest deplecja, a nawet całkowite zredukowanie liczby rzutów, jest to uwarunkowane doбором odpowiedniego leczenia spersonalizowanego do każdego pacjenta.

Wyodrębniamy dwie główne grupy leków. Do leków pierwszego wyboru zaliczamy środki immunomodulujące: rekombinowany interferon β -1a (*Avonex*), interferon β -1b (*Betaferon*, *Extavia*), naturalny interferon β -1a (*Rebif*) oraz octan glatirameru (*Copaxone*).

Wymienione wyżej preparaty wykorzystywane są do leczenia ambulatoryjnego dzieci od 12 roku życia oraz dorosłych. Na podstawie badań została potwierdzona skuteczność działania wieloletniej terapii lekami z grupy interferonów, bez narastających objawów niepożądanych [24-27].

Do drugiej grupy, zalicza się leki blokujące przemieszczanie się komórek układu immunologicznego. Pierwszym z nich jest natalizumab (*Tysabri*). W przypadku tego leku stosuje się monoterapię w odstępstwach 4 tygodniowych, w dawce 300 mg dożylnie. Preparat stosuje się u pacjentów powyżej 18 roku życia, jednakże wiek nie powinien przekraczać 65 lat. Ograniczeniem stosowania preparatu jest konieczność obserwacji pacjenta po podaniu leku, ze względu na możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Po zastosowaniu drugiego preparatu - fingolimodu (*Gilenya*) pacjent nie może przyjmować innych leków immunomodulujących, z wyjątkiem metylprednizolonu w czasie rzutu. Pierwsze podanie leku powinno odbyć się warunkach obserwacyjnych z możliwością wykonania zapisu elektrokardiograficznego, w celu monitorowania ewentualnej bradykardii. Dalsza część leczenia może być stosowana doustnie w warunkach domowych [24-26]. Lekami trzeciej linii w leczeniu immunomodulującym, to przede wszystkim immunosupresją mitoksantronem. Odpowiednią dawkę i schemat dawkowania terapii dostosowuje się indywidualnie do pacjenta, gdy agresywna forma choroby nie została zniesiona lekami pierwszego i drugiego rzutu [27-29].

DMT w leczeniu SM

W latach 60 XX wieku stosowano nazwę psychozomimetyki, których główny efekt to działanie imitujące stany psychiatryczne. Obecnie typowym działaniem tych substancji nie jest bowiem indukcja wymuszonej psychozy prowadzących się do halucynacji. DMT wykazuje szeroki wachlarz właściwości, które mogą być alternatywą w leczeniu immunomodulującym SM wynikające z działania poprzez antagonizm receptorów serotoninowych 5-HT₂, przede wszystkim ich podtypu 5-HT_{2A}. Współdziałanie z wieloma różnymi receptorami prowadzi do aktywacji

ich złożonej kaskady w konsekwencji dając widoczne efekty funkcjonalne rzutujące głównie na układ nerwowy [30]. Przez lata, poszukiwano innowacyjnych leków o odmiennej budowie lub mechanizmie w leczeniu *SM*. W 2004 roku doszło do przełomu, w kwestii wpływu środków psychodelicznych na zaburzenia psychiczne i choroby demielinizacyjne. Wykazano, że psychodeliki takie jak psylocybina, LSD, meskalina i DMT wykazują fizjologiczne występowanie w naszym organizmie i są uznawane za jedne z bezpieczniejszych związków dających efekt leczniczy. W przypadku form tryptaminowych, do których zaliczana jest N,N-dimetylotryptamina, wykazano wysoki indeks terapeutyczny. Odmierna sytuacja odnotowana została przy syntetycznych pochodnych fenyloetyloaminy, które wykazują negatywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy [31,32]. W fizjologii komórkowej receptor Sigma-1 (*SIR*) stanowi wielofunkcyjne białko zlokalizowane w błonach siateczki śródplazmatycznej, które po stymulacji wykazuje działanie związane z wystąpieniem zaburzeń neurologicznych. Farmakologicznie wykazano pozytywny wpływ aktywacji *Sig-1R* na modulację ekscytotoksyczności, ulegającą szerokiej ekspresji w komórkach układu nerwowego [33,34]. Uniwersalność charakteryzująca rozpoznaniem tak wielu elementów komórkowych wpływa na urozmaicenie pluripotencjalnych modulacji, w różnych zakresach patologicznych, w tym stwardnienia rozsianego [35]. Wśród wielu efektów należy wspomnieć o wpływie na plastyczność mózgu, poprzez zaangażowanie w obrębie inicjacji i kształtowania potencjału czynnościowego kanałów jonowych. Do istotnych elementów w zakresie bezpośredniego aktywowania plejotropowych czynników transkrypcyjnych należą: czynnik jądrowy κB (*NF κ B*), białko wiążące element cAMP (*CREB*), i komórkowy protoonkogen *c-fos*. Obecność tych czynników inicjuje proces zwany arboryzacją kolców dendrytycznych, który staje się podstawą w leczeniu stwardnienia rozsianego [35,36]. Polimorfizm genu kodującego receptor dla sigma-1 (*sigma-1R*) może wykazywać działanie ochronne przed wystąpieniem niektórych chorób neurologicznych i psychiatrycznych [37]. W 2015 roku przeprowadzono eksperyment na modelu zwierzęcym, polegający na wywołaniu autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia (*EAE*) u myszy. Profilaktyczne leczenie zabiegało nadmiernej akumulacji komórek jednojądrzastych oraz demineralizacji struktur neuronalnych w mózgu i rdzeniu kręgowym, a z drugiej strony działało stymulująco na zwiększenie liczby limfocytów T-reg. Autorzy badania doszli do konkluzji, że antagonistą receptora sigma-1 zmniejsza nasilenie stanu zapalnego w *EAE* [38,39].

Badania z wykorzystaniem fMRI

Funkcjonalne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (*fMRI*) stanowi odmianę klasycznego rezonansu magnetycznego, dzięki któremu możemy precyzyjnie zobrazować i uwidocznic obszary OUN pozbawione mieliny. Metoda ta dodatkowo wykorzystuje połączenie wzrostu przepływu krwi i utlenowania konkretnej aktywnej okolicy mózgu. Nasilona działalność komórek nerwowych, wzmaga zapotrzebowanie na tlen z równoczesną produkcją dwutlenku węgla. Wykonano badanie z wykorzystaniem *EEG-fMRI* przed i po podaniu dożylnego bolusa około 20 mg DMT. Substancja ta, jest użytecznym narzędziem badawczym z racji szybkiego działania, osiągają maksymalne stężenie we krwi po około 3 minutach i jest niemal całkowicie wydalana po 15 minutach. W badaniu wzięło udział 20 zdrowych uczestników, o średnim wieku około 33 lat, którym podawano psychodelik, w stanie spoczynku z zamkniętymi oczami (w porównaniu z *placebo*). Umożliwiło to, określenie prawidłowej perspektywy oceny zmian w aktywności neuronalnej. Równoległe wykorzystanie metody elektroencefalografii (*EEG*) i *fMRI* umożliwiło wygenerowanie sygnału hemodynamicznego w ocenie układu nerwowego [40-43]. W badaniu, wyniki względem *fMRI* wykazały znaczny wzrost globalnej łączności funkcjonalnej (*GFC*) z regionami transmodalnego bieguna kory asocjacji (*TOP*). Natomiast średnia *GFC* całego mózgu, znacząco wzrosła w przypadku DMT w porównaniu z placebo. Intensywność współczynnika *GFC* wykazała integralność między receptorami 5-HT_{2A} przy zastosowaniu DMT. Metaanaliza danych wykazała poprawę funkcji psychologicznych. Ponadto metoda *EEG* zobrazowała właściwości neurofizjologiczne, potwierdzające dominujące działanie DMT na transmodalny biegun skojarzeń mózgu (*TOP*) oraz wysoką ekspresję receptorów 5-HT_{2A}. Próba kliniczna terapii psychodelicznej dowiodła stwierdzenia o inicjujących procesach plastyczności korowej, które zostały podparte profilem połączeń mózgowych o zwiększonej swobodzie przejść między stanami mózgu [44-46].

Alternatywne strategie terapeutyczne stwardnienia rozsianegoInterferon- β (INF- β)

Wiele wariantów terapii z wykorzystaniem interferonu- β jest nadal stosowana w leczeniu (*Betaseron i Extavia 0.25 mg*), domięśniowo IFN- β -1a (*Avonex, 30ng*), podskórnie IFN- β -1a (*Rebif 22ng i 44ng*), podskórnie pegylowany

interferon- β -1a (*Plegridy*, 125 η g) [47]. Tego typu terapię powiązane są ze zmniejszeniem sekwestracji komórek w OUN, poprzez zmniejszenie ilości oraz rozszczepienie cząsteczek adhezyjnych, takich jak *VLA-4* czy *VCAM*, zmniejszeniem aktywności metaloproteinazy macierzy i zmniejszeniem ekspresji głównego kompleksu zgodności tkankowej II (*MHC II*) poprzez aktywację przekaźników sygnału kinazy Janus i aktywatorów szlaku transkrypcji (*JAK-STAT*). Zgromadzone dane z 6 badań klinicznych oraz 17 badań obserwacyjnych, wykazały jedynie marginalne zwiększenie nasilenia objawów depresyjnych wywołanych IFN- β , które wystąpiły w ciągu 6 miesięcy leczenia, bez związku z myślami samobójczymi ani dalszym pogorszeniem objawów [48]. Należy zaznaczyć, iż objawy te, nie występowały w późniejszych badaniach kontrolnych [49].

Octan glitameru

Octan glitameru, to syntetycznie zaprojektowany kopolimer kwasu L-glutaminowego połączony z L-alaniną, L-lizyną i L-tyrozyną. Stosowany u pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozlanego, u których wystąpił pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod. Profil bezpieczeństwa octanu glitameru, jest uważany za najkorzystniejszy w porównaniu z pozostałymi stosowanymi terapiami z grupy DMT. Ze względu na szczególnie mechanizm działania i brak immunosupresji. Leczenie octanem glitameru nie wiąże się z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych, ani ze zmianami parametrów życiowych lub częstszym występowaniem nowotworów. Do najczęstszych działań niepożądanych zalicza się większą miejscową reakcję w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd) oraz reakcje ze strony układu po wstrzyknięciu z dusznością, uciskiem w klatce piersiowej i zaczerwienieniem. W jednym z najnowszych badań, zebrano dane wszystkich pacjentów ze stwardnieniem rozlanym, którzy otrzymywali Octan glitameru w dawce 20 mg/ml/dzień (okres leczenia do 23 lat) i podsumowano zdarzenia niepożądane. Badanie potwierdziło, że najczęstszym zdarzeniem niepożądanym jest reakcja w miejscu wstrzyknięcia, którą zgłoszono u 48,9% pacjentów z miejscowymi objawami rumienia (29,2%), bólu (22,1%), stwardnienia (18,8%), świądu (12,9), obrzęku (10,4%) i krwotok (5,3%) [50].

Fumaran dimetylu

Fumaran dimetylu (DMF) (o opóźnionym uwalnianiu, Tecfidera) to ester kwasu fumarowego. Najczęściej działanie fumaranu dimetylu wiąże się z działaniem przeciwutleniającym dzięki czynnikowi jądrowego związanego z czynnikiem erytroidalnym 2 (*Nrf-2*) [51]. Fumaran dimetylu może powodować znaczące zmiany fenotypowe, które skutkują zmniejszeniem liczby podtypów komórek T o działaniu prozapalnym i zwiększeniem liczby podtypów komórek T o działaniu przeciwzapalnym. Jego właściwości spowodowały, że został on zatwierdzony do leczenia nawracającego stwardnienia rozsianego [52-53]. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z DMF należą objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka, ból brzucha, nudności i wymioty), uderzenia gorąca, podwyższony poziom AST i ALT w wątrobie, świąd, limfopenia i większa częstość infekcji [54].

Ozanimod

Ozanimod (*Zeposia*) zmniejsza migrację limfocytów z węzłów chłonnych do ośrodkowego układu nerwowego. Zjawisko migracji jest odpowiedzialne za nasilenie stanu zapalnego, występującego w przebiegu stwardnienia rozsianego, dlatego jej ograniczenie zmniejsza stan zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym. A w konsekwencji przeciwdziała powstawaniu zmian w mózgu [55-56]. Ozanimod, wykazuje bardziej efektywne względne zmniejszenie występowania rzutów, niż interferon β -1a o 48% w okresie jednego roku w badaniu *SUNBEAM*, oraz o 38% w ciągu 2 lat w badaniu *RADIANCE*. Leki zawierające tę substancję mogą powodować zmniejszenie częstotliwości akcji serca, mimo to ozanimod charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do innych stosowanych terapii, m.in. interferonu β -1a. Nie jest on przyczyną zwiększonej liczby infekcji, obrzęku płamki żółtej czy zmianami skórnymi [57,58].

Okrelizumab

Okrelizumab (*Ocrevus*), lek stosowany w formie infuzji jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA. Ma on powinowactwo do limfocytów B z ekspresją antygenu CD20. Okrelizumab umożliwia immunomodulację poprzez zmniejszenie liczby i usuwa te limfocyty na drodze: fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał,

cytotoksyczności komórkowej. Środek ten jest stosowany w pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego, wtedy, gdy choroba nie jest widoczna podczas rezonansu. Skutki uboczne jakie mogą pojawić się po przyjęciu wlewu wykazano podczas badań dotyczących *RMS* i *PPMS*, są to między innymi: wysypka, pokrzywka, zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie, zawroty głowy, duszność, obrzęk gardła, częstoskurcz. Objawy dotyczyły 34,3% badanych w porównaniu z 9,9% w grupie pacjentów leczonych interferonem β -1a [59].

Ryzyko długoterminowej terapii DMT

Pacjenci chorujący na stwardnienie rozlane, zmuszeni są do stosowania farmakoterapii przez całe życie, dlatego dokładne poznanie długoterminowego profilu bezpieczeństwa jest znaczące dla doboru najlepszej możliwej terapii indywidualnej. Każdy pacjent, u którego stosowane jest leczenie DMT powinien być okresowo poddawany kontrolom, w celu oceny jego stanu oraz poziomu aktywności choroby. Ze względu na innowacyjność metody wszelkie objawy niepożądane powinny być zgłaszane w celu jej udoskonalenia i możliwości wyeliminowania ich przyczyn. Badanie *MRI* z kontrastem, powinno być zalecane nie rzadziej niż raz w roku. Dzięki rozwijającej się technologii możliwe do odkrycia są wcześniej niezauważone, niepożądane zdarzenia a dzięki temu również ich przyczyny takie jak immunosupresja czy immunomodulacja. Taki obrót spraw sprawił, że dziedzina innowacyjnej technologii leczenia stwardnienia rozlanego może być przykładem do radzenia sobie z immunosupresją i immunomodulacją. Jednym z zagrożeń dla pacjentów leczonych DMT jest postępująca, wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *PML*), która jest chorobą wirusową charakterystyczną dla osób z chronicznym osłabieniem układu odpornościowego. *PML* często łączona jest ze stosowaniem leków immunosupresyjnych i immunomodulacyjnych (w tym DMT). Jest to choroba nieuleczalna, charakteryzująca się niekorzystnymi rokowaniami pacjenta. Głównym problemem są słabe wyniki pacjentów chorujących podczas prób zastosowania innowacyjnych terapii. Okazują się one mało skuteczne [60]. Jest to szczególnie niekorzystna prognoza, biorąc pod uwagę fakt, że leczenie stwardnienia rozlanego musi być kontynuowane przez całe życie osoby chorej. Aby wyeliminować ryzyko rozwinięcia chorób, a także w celu zminimalizowania wystąpienia skutków ubocznych, koniecznym jest ciągłe monitorowanie stanu pacjenta zarówno przed, jak i po rozpoczęciu terapii. W zależności od rodzaju stosowanego leku, należy dobrać odpowiednie rodzaje badań. Jednak do najczęstszych należą: pomiar poziomu enzymów wątrobowych, badanie tarczycy,

także morfologia krwi w celu wykrycia neutropenii lub limfopenii. Okresowe wykonywanie badań umożliwi wczesne wykrycie nieprawidłowości, które mogą wystąpić podczas leczenia [60,61].

Podsumowanie

Współcześnie istnieje kilka różnych form leczenia stwardnienia rozsianego. Nieustannie trwają poszukiwania potencjalnych alternatyw oraz nowoczesnych metod w celu zwiększenia skuteczności diagnozy i leczenia *SM*. *N,N*-dimetylotryptamina posiada szerokie właściwości poprawiające działanie układu nerwowego. Temat ten stanowi podstawę do dalszych badań i modernizacji formy leczenia stwardnienia rozsianego. Ciekawym spostrzeżeniem jest to, że podany związek posiada korzystne właściwości farmakologiczne, mimo zaklasyfikowania do substancji działających psychodelicznie. Jednakże zarówno u pacjentów, a także w środowisku medycznym, fakt ten może budzić niepokój. Porównując skutki uboczne oraz możliwe wystąpienia powikłania podczas leczenia z wykorzystaniem *DMT*, w stosunku do bardziej standardowych form terapii stwardnienia rozsianego, można stwierdzić, że głównym zagrożeniem podczas leczenia *DMT* są jego właściwości immunomodulujące. Dlatego, właśnie leczenie o takim charakterze powinno być ściśle dostosowane do każdego pacjenta. Do tej pory nie wykazano (tak, jak przy alternatywnych terapiach) innych skutków ubocznych. Prognoza ta może być wyznacznikiem sukcesu dla leczenia z użyciem *DMT*. Do pacjentów należeć będzie jednak decyzja, czy gotowi są podjąć się eksperymentalnego leczenia substancją powszechnie uważaną za psychodeliczną. Technika ta czeka na dalszy rozwój i badania. Celem potwierdzenia skuteczności klinicznej terapii z użyciem *DMT*.

Referencje

- [1] Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2002;104(3):168-171. doi:[https://doi.org/10.1016/s0303-8467\(02\)00033-1](https://doi.org/10.1016/s0303-8467(02)00033-1)

- [2] Bielecki B, Mycko MP, Tronczyńska E, et al. A whole genome screen for association in Polish multiple sclerosis patients. *Journal of neuroimmunology*. 2003;143(1-2):107-111. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2003.08.022>
- [3] Achiron A, Gurevich M, Friedman N, Kaminski N, Mandel M. Blood transcriptional signatures of multiple sclerosis: Unique gene expression of disease activity. *Annals of Neurology*. 2004;55(3):410-417. doi:<https://doi.org/10.1002/ana.20008>
- [4] Ibrahim SM, Gold R. Genomics, proteomics, metabolomics: what is in a word for multiple sclerosis? *Current Opinion in Neurology*. 2005;18(3):231-235. doi:<https://doi.org/10.1097/01.wco.0000169738.06664.3b>
- [5] Takahashi K. The regulatory role of natural killer cells in multiple sclerosis. *Brain*. 2004;127(9):1917-1927. doi:<https://doi.org/10.1093/brain/awh219>
- [6] Axelrod J. Enzymatic Formation of Psychotomimetic Metabolites from Normally Occurring Compounds. *Science*. 1961;134(3475):343-343. doi:<https://doi.org/10.1126/science.134.3475.343>
- [7] Bajjig A, Cayetanot F, Taylor JA, Bodineau L, Vivodtzev I. Serotonin 1A Receptor Pharmacotherapy and Neuroplasticity in Spinal Cord Injury. *Pharmaceuticals*. 2022;15(4):460. doi:<https://doi.org/10.3390/ph15040460>
- [8] Barker SA. Administration of N,N-dimethyltryptamine (DMT) in psychedelic therapeutics and research and the study of endogenous DMT. *Psychopharmacology*. Published online January 22, 2022. doi:<https://doi.org/10.1007/s00213-022-06065-0>
- [9] Barker SA. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12(536). doi:<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00536>
- [10] Allahtavakoli M, Jarrott B. Sigma-1 receptor ligand PRE-084 reduced infarct volume, neurological deficits, pro-inflammatory cytokines and enhanced anti-inflammatory cytokines after embolic stroke in rats. *Brain Research Bulletin*. 2011;85(3-4):219-224. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.03.019>

- [11] Balasuriya D, Stewart AP, Edwardson JM. The α -1 Receptor Interacts Directly with GluN1 But Not GluN2A in the GluN1/GluN2A NMDA Receptor. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(46):18219-18224. doi:<https://doi.org/10.1523/jneurosci.3360-13.2013>
- [12] Barker SA, McIlhenny EH, Strassman R. A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010. *Drug Testing and Analysis*. 2012;4(7-8):617-635. doi:<https://doi.org/10.1002/dta.422>
- [13] Schimmelpfennig J, Kamila Jankowiak-Siuda. Unique biological and physiological properties of endogenous N, N-dimethyltryptamine from the perspective of functioning of the nervous system. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*. 2023;18(1-2):1-10. doi:<https://doi.org/10.5114/nan.2023.129068>
- [14] Frecka E, Szabo A, Winkelman MJ, Luna LE, McKenna DJ. A possibly sigma-1 receptor mediated role of dimethyltryptamine in tissue protection, regeneration, and immunity. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2013;120(9):1295-1303. doi:<https://doi.org/10.1007/s00702-013-1024-y>
- [15] Beaton JM, Morris PE. Ontogeny of N,N-Dimethyltryptamine and related indolealkylamine levels in neonatal rats. *Mechanisms of Ageing and Development*. 1984;25(3):343-347. doi:[https://doi.org/10.1016/0047-6374\(84\)90007-1](https://doi.org/10.1016/0047-6374(84)90007-1)
- [16] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. doi:<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000560>
- [17] Stuart WH. Clinical management of multiple sclerosis: the treatment paradigm and issues of patient management. *Journal of managed care pharmacy: JMCP*. 2004;10(3 Suppl B):S19-25.
- [18] Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(20):1430-1438. doi:<https://doi.org/10.1056/nejm200011163432001>

- [19] Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue neurologique*. 2016;172(1):3-13. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>
- [20] Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: what it is and what it might be. *The Lancet*. 2003;361(9361):889-890. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12784-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12784-5)
- [21] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2002;359(9313):1221-1231. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08220-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08220-x)
- [22] McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2001;50(1):121-127. doi:<https://doi.org/10.1002/ana.1032>
- [23] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011;69(2):292-302. doi:<https://doi.org/10.1002/ana.22366>
- [24] Hartel M., Kluczevska W., Sasiadek M. Zalecenia Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego dotyczące protokołu badania MR u chorych na stwardnienie rozsiane. *MS Report* 2015; 3: 5–7.
- [25] Aji T, Bl B, F B, et al. Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria. *The Lancet. Neurology*. Published February 1, 2018.
- [26] Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009;15(12):1459-1465. doi:<https://doi.org/10.1177/1352458509348422>
- [27] Wiendl H, Gold R, Berger T, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2021;14:175628642110396. doi:<https://doi.org/10.1177/17562864211039648>

- [28] O'Connor P, Devonshire V, Canadian Network of MS Clinic. The use of disease-modifying agents in multiple sclerosis--by the Canadian Network of MS Clinics. *The Canadian Journal of Neurological Sciences Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 2008;35(2):127-132. Accessed May 29, 2024.
- [29] Weber M, Menge T, Klaus Lehmann-Horn, et al. Current Treatment Strategies for Multiple Sclerosis- Efficacy Versus Neurological Adverse Effects. 2012;18(2):209-219. doi:<https://doi.org/10.2174/138161212799040501>
- [30] Baumeister D, Barnes G, Giaroli G, Tracy D. Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2014;4(4):156-169. doi:<https://doi.org/10.1177/2045125314527985>
- [31] Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacological Reviews*. 2016;68(2):264-355. doi:<https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- [32] Das S, Barnwal P, Ramasamy A, Sen S, Mondal S. Lysergic acid diethylamide: a drug of "use"? *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2016;6(3):214-228. doi:<https://doi.org/10.1177/2045125316640440>
- [33] Maurice T, Romieu P. Involvement of the sigma1 receptor in the appetitive effects of cocaine. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37 Suppl 3:S198-207. doi:<https://doi.org/10.1055/s-2004-832678>
- [34] Maurice T, Su TP. The pharmacology of sigma-1 receptors. *Pharmacology & Therapeutics*. 2009;124(2):195-206. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.07.001>
- [35] Tsai SY, Hayashi T, Harvey BK, et al. Sigma-1 receptors regulate hippocampal dendritic spine formation via a free radical-sensitive mechanism involving Rac1-GTP pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(52):22468-22473. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.0909089106>
- [36] Meunier J, Hayashi T. Sigma-1 receptors regulate Bcl-2 expression by reactive oxygen species-dependent transcriptional regulation of nuclear factor kappaB. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010;332(2):388-397. doi:<https://doi.org/10.1124/jpet.109.160960>

- [37] Al-Saif A, Al-Mohanna F, Bohlega S. A mutation in sigma-1 receptor causes juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*. 2011;70(6):913-919. doi:<https://doi.org/10.1002/ana.22534>
- [38] Oxombre B, Lee-Chang C, Duhamel A, et al. High-affinity σ 1 protein agonist reduces clinical and pathological signs of experimental autoimmune encephalomyelitis. *British Journal of Pharmacology*. 2015;172(7):1769-1782. doi:<https://doi.org/10.1111/bph.13037>
- [39] Bourke JH, Wall MB. pHMRI: methodological considerations for mitigating potential confounding factors. *Frontiers in Neuroscience*. 2015;9. doi:<https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00167>
- [40] Miller MJ, Albarracin-Jordan J, Moore C, Capriles JM. Chemical evidence for the use of multiple psychotropic plants in a 1,000-year-old ritual bundle from South America. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(23):201902174. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.1902174116>
- [41] Nichols DE, Johnson MW, Nichols CD. Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2017;101(2):209-219. doi:<https://doi.org/10.1002/cpt.557>
- [42] Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(15):1402-1411. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa2032994>
- [43] Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(18):1637-1648. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa2206443>
- [44] Ly C, Greb AC, Cameron LP, et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports*. 2018;23(11):3170-3182. doi:<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- [45] Shao LX, Liao C, Gregg I, et al. Psilocybin Induces Rapid and Persistent Growth of Dendritic Spines in Frontal Cortex In vivo. *Neuron*. 2021;109(16). doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.008>
- [46] Daws RE, Timmermann C, Giribaldi B, et al. Increased Global Integration in the Brain after Psilocybin Therapy for Depression. *Nature Medicine*. 2022;28(4):844-851. doi:<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01744-z>

- [47] Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Interferon β for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018;8(11):a032003. doi:<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a032003>
- [48] Patten SB, Francis G, Metz LM, Lopez-Bresnahan M, Chang P, Curtin F. The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2005;11(2):175-181. doi:<https://doi.org/10.1191/1352458505ms1144oa>
- [49] Alba Palé L, León Caballero J, Samsó Buxareu B, Salgado Serrano P, Pérez Solà V. Systematic review of depression in patients with multiple sclerosis and its relationship to interferon β treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017;17:138-143. doi:<https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.07.008>
- [50] Weinstock-Guttman B, Nair KV, Glajch JL, Ganguly TC, Kantor D. Two decades of glatiramer acetate: From initial discovery to the current development of generics. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;376:255-259. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.030>
- [51] Ziemssen T, Ashtamker N, Rubinchick S, Knappertz V, Comi G. Long-term safety and tolerability of glatiramer acetate 20 mg in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Expert Opinion on Drug Safety*. Published online December 17, 2016. doi:<https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1274728>
- [52] Ozel O, Vaughn CB, Eckert SP, Jakimovski D, Lizarraga AA, Weinstock-Guttman B. Dimethyl Fumarate in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Patient Reported Outcomes and Perspectives. *Patient Related Outcome Measures*. 2019;Volume 10:373-384. doi:<https://doi.org/10.2147/prom.s168095>
- [53] Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(12):1098-1107. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1114287>
- [54] Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(12):1087-1097. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1206328>

- [55] Tran JQ, Hartung JP, Peach RJ, et al. Results From the First-in-Human Study With Ozanimod, a Novel, Selective Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulator. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;57(8):988-996. doi:<https://doi.org/10.1002/jcph.887>
- [56] Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):859-873. doi:<https://doi.org/10.1007/s13311-017-0565-4>
- [57] Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2019;18(11):1021-1033. doi:[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30238-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30238-8)
- [58] Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2019;18(11):1009-1020. doi:[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30239-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30239-x)
- [59] Finkelsztein A. Multiple Sclerosis: Overview of Disease-Modifying Agents. *Perspectives in Medicinal Chemistry*. 2014;6:PMC.S13213. doi:<https://doi.org/10.4137/pmc.s13213>
- [60] hompson C, Szabo A. Psychedelics as a novel approach to treating autoimmune conditions. *Immunology Letters*. 2020;228:45-54. doi:<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.10.001>
- [61] Meneghini M, Bestard O, Grinyo JM. Immunosuppression in gastroenterology and hepatology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2021;54-55:101757. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2021.101757>

ANOMALIE KRAŻENIA WIĘNCOWEGO. NOWE TECHNIKI DIAGNOSTYKI I METODY KLASYFIKACJI

Dariusz Kucias, Aleksandra Korus, Eliza Barczyk, Wojciech Dobczyński

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

Abstrakt: W tym artykule dokonamy analizy anomalii tętnic wieńcowych, przedstawiając wybrane rodzaje zaburzeń, metody diagnostyczne oraz nowatorskie podejścia do klasyfikacji i leczenia. Anomalie te mogą mieć istotne konsekwencje dla funkcjonowania serca, a ich wykrycie często następuje przypadkowo podczas badań diagnostycznych. Przebieg tętnic wieńcowych można ocenić za pomocą koronarografii, tomografii komputerowej, badania ultrasonograficznego serca. Nowe publikacje wskazują badanie ultrakardiosonograficzne (UKG) jako metodę do szybkiej i czułej diagnostyki anomalii, zwłaszcza w przypadku zaaortalnego przebiegu naczyń. Obecnie stosowane klasyfikacje anomalii tętnic wieńcowych są niespójne, przez co istnieje potrzeba uniwersalnego i jednoznacznego usystematyzowania tych zaburzeń. Propozycją rozwiązania tej nieścisłości jest klasyfikacja Pankaja Jariwali i zespołu. Występowanie anomalii tętnic wieńcowych może powodować poważne powikłania, dlatego ocenie została poddana skuteczność zabiegów chirurgicznych, takich jak pomostowanie aortalno-wieńcowe, w leczeniu tych zaburzeń. Badania przeprowadzone na pacjentach pediatrycznych oraz dorosłych zostały omówione pod kątem skuteczności i potencjalnych ograniczeń. Leczenie pacjentów z anomaliami wieńcowymi wymaga indywidualnego podejścia. Należy mieć na uwadze różnorodność zaburzeń, a także potencjalne konsekwencje kliniczne. Dalsze badania nad diagnostyką, klasyfikacją i leczeniem tych anomalii są niezbędne dla poprawy opieki nad pacjentami z tymi rzadkimi wadami serca.

Słowa kluczowe: Anomalie wieńcowe, Kardiologia, Klasyfikacja anomalii

Abstract: The aim of this article is to analyze coronary artery anomalies, presenting selected types of disorders, diagnostic methods, and innovative approaches to classification and treatment. These anomalies can have significant consequences for the functioning of the heart, and their detection often occurs accidentally during diagnostic tests. The course of the coronary arteries can be assessed using coronary angiography, computed tomography, and ultrasound examination of the heart. New publications indicate ultrasonographic examination as a method for rapid

and sensitive diagnosis of anomalies, especially in the case of retroaortic course of the vessels. Currently used classifications of coronary artery anomalies are inconsistent, which is why there is a need for a universal and unambiguous systematization of these disorders. The classification of Pankaj Jariwala et al. is a proposal to solve this inconsistency. The occurrence of coronary artery anomalies can cause serious complications, therefore the effectiveness of surgical procedures such as coronary artery bypass grafting in treating these disorders has been assessed. Studies conducted in pediatric and adult patients are discussed in terms of their effectiveness and potential limitations. The treatment of patients with coronary anomalies requires an individual approach. The diversity of disorders as well as the potential clinical consequences must be taken into account. Further research into the diagnosis, classification and treatment of these anomalies is necessary to improve the care of patients with these rare heart defects.

Keywords: Coronary anomalies, Cardiology, Classification of anomalies

Wstęp

Serce jest organem posiadającym dobrze rozbudowany układ tętnic wieńcowych, które odpowiadają za jego perfuzję. U większości ludzi występują dwie tętnice wieńcowe - lewa i prawa. Lewa tętnica wieńcowa odchodzi od lewej zatoki wieńcowej, zwanej inaczej lewą zatoką Valsalvy (LSV), natomiast prawa tętnica odchodzi od prawej zatoki wieńcowej, nazywanej prawą zatoką Valsalvy (RSV). Lewa tętnica dzieli się na dwie główne gałęzie - międzykomorową przednią (left anterior descending, LAD), która biegnie w bruzdzie międzykomorowej przedniej - oraz okalającą (circumflex branch, CX) biegnącą w lewej bruzdzie przed-sionkowo-komorowej. Prawa tętnica wieńcowa przebiega w bruzdzie przed-sionkowo-komorowej, dając liczne odgałęzienia. Oprócz omówionego wyżej układu tętnic, opisane zostały przypadki innego ich przebiegu. Inny przebieg jest uważany za anomalię. W niniejszym artykule skupimy się na przedstawieniu wybranych anomali, a także nowych propozycji ich klasyfikacji. Dodatkowo opisane zostaną problemy diagnostyczne oraz nowatorskie metody oceny.

Diagnostyka i nowe spojrzenie na metody przesiewowego wykrywania

Stwierdzenie anomalii tętnic wieńcowych bardzo często następuje przypadkiem, podczas postępowania diagnostycznego u chorych kardiologicznych. Inny przebieg unaczynienia wieńcowego jest zwykle niemy klinicznie, co skutkuje niską wykrywalnością tego typu schorzeń. Największy udział w wykryciu anomali ma badanie koronarograficzne, polegające na podaniu kontrastu do tętnic wieńcowych, a następnie na ich radiologicznej ocenie. Jest to popularna metoda

diagnostyczna o dużej czułości. Jej wadą jest dwuwymiarowy obraz, który może być niewystarczający do określenia dokładnego przebiegu naczyń, co może stwarzać problemy z klasyfikacją anomalii. Kolejnym sposobem oceny jest badanie z wykorzystaniem tomografu komputerowego, tak zwane angio-TK. Daje ono możliwość ustalenia przebiegu tętnic wieńcowych w trójwymiarowej projekcji dzięki obróbce w programie komputerowym, co dodatkowo ułatwia rozpoznanie i klasyfikację. Nowym odkryciem jest możliwość zastosowania badania ultrakardiosonograficznego w wstępnej diagnostyce odmienności w krążeniu wieńcowym. Obrazując serce, możliwe jest, u znacznej liczby pacjentów, wskazanie zaortalnego przebiegu głównych naczyń tętniczych unaczyniających miokardium (retroaortic anomalous coronary artery sign, RAC sign). Obecność RAC sign często interpretowana była błędnie jako obecność zwapnień. W badaniu retrospektywnym wykazano wysoką specyficzność tej metody na poziomie 93,9% przy niskiej czułości na poziomie 63,3% [1]. Świadomość istnienia tego zjawiska pomoże w prawidłowej ocenie układu wieńcowego, chroniąc przed błędami diagnostycznymi. Niski koszt badania UKG oraz powszechność jego wykonywania pomoże w częstszym wykryciu anomalii. W przypadkach wymagających potwierdzenia metodą wzorcową powinno być wykonanie angio-TK, celem ostatecznego potwierdzenia lub wykluczenia obecności anomalii. Uwagę zwraca fakt, że badanie UKG, pomagając wykryć zaortalny przebieg naczynia wieńcowego, nie jest przydatne w diagnostyce innego rodzaju przebiegów.

Krążenie wieńcowe jest kluczowe dla funkcjonowania mięśnia sercowego. Odpowiada za prawidłowe ukrwienie kardiomiocytów, gwarantując dostawy tlenu i substancji odżywczych niezbędnych do intensywnego metabolizmu zachodzącego w tym organie. Zaburzenia w układzie naczyń wieńcowych prowadzić mogą do niedokrwienia miokardium, co manifestuje się klinicznymi objawami. Badaniem stosowanym w praktyce klinicznej, pozwalającym na ocenę perfuzji mięśnia sercowego, jest tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT - single photon emission computed tomography). Jest badaniem kluczowym w ocenie zaopatrzenia miokardium w krew, przez co ma zastosowanie w przypadkach nietypowego przebiegu tętnic.

Klasyfikacja anomalii wieńcowych

Obecnie nie istnieje żadna powszechnie przyjęta klasyfikacja anomalii krążenia wieńcowego. Istnieją prace naukowe przedstawiające propozycje takowych, jednakże nie stworzono jeszcze jednolitej i powszechnie stosowanej metody

umożliwiającej kategoryzowanie dowolnego zaburzenia. Pierwszym ze sposobów jest określenie miejsca odejścia nieprawidłowej tętnicy, gdy mamy do czynienia z ektopowo odchodzącym naczyniem. Najczęściej ektopowe ujęcie posiada tętnica okalająca (LCx) [2]. Podział, według którego można zaklasyfikować zmieniony początek tętnicy, może obejmować odejście z nieprawidłowej zatoki wieńcowej, odejście nad zatokami wieńcowymi z aorty lub pnia płucnego, odejście z innego naczynia wieńcowego, a także z innego naczynia lub bezpośrednio z komory serca. Wśród nieprawidłowych miejsc początku tętnicy najczęściej spotyka się odejście od nieprawidłowej zatoki wieńcowej. Dodatkowo możliwe jest nałożenie się na siebie kilku anomalii [2]. Często klinicznie anomalią jest występowanie podwójnej gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej (double LAD). Pierwszą próbę klasyfikacji zaproponował Spindola-Franco w pracy opartej o przypadki dwudziestu trzech pacjentów [3]. Klasyfikacja ta polegała na nadawaniu poszczególnych numerów do konkretnych wariantów krążenia wieńcowego z podwójną LAD. Na początku opisano 4 typy przebiegu [Fig 1] [4]. Ich występowanie jest relatywnie najczęstsze wśród podwójnych tętnic wieńcowych.

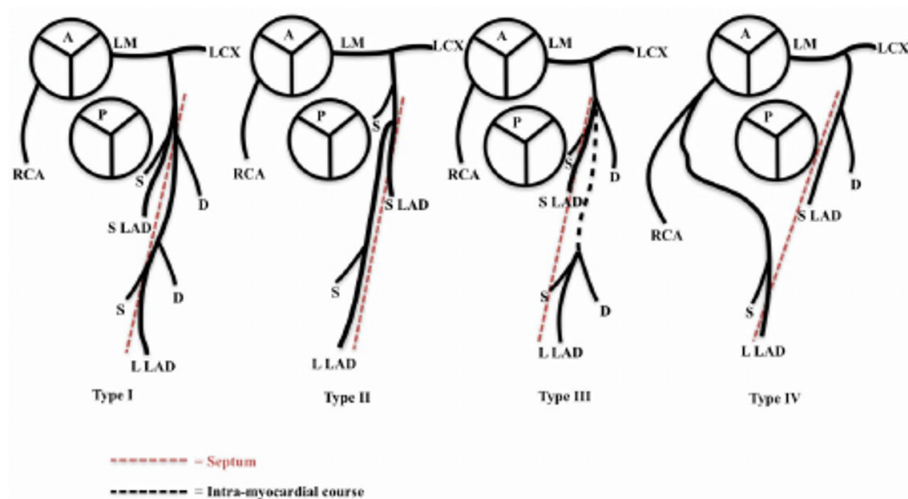


Fig 1. rodzaje podwójnej LAD zaproponowanej przez Spindola-Franco

Coraz to nowsze odkrycia zmuszały naukowców do opisywania kolejnych wariantów, w wyniku czego do kwietnia 2021 roku znanych było 13 typów [5]. Jest to poważna wada tej klasyfikacji, ponieważ nie systematyzuje anomalii, jedynie opisuje kolejne ich typy. Ustalenie jasnego i prostego w użyciu sposobu oznaczania odmiennego przebiegu tętnic wieńcowych jest istotne z punktu widzenia

kardiochirurgii i chirurgii naczyniowej, szczególnie w kontekście zabiegów revascularyzacyjnych. Pankaj Jariwala wraz z zespołem zaproponował nowe podejście do usystematyzowania podwójnych LAD [6]. Według tej klasyfikacji niezbędne jest spełnienie odpowiednich kryteriów: obszar ukrwienia LAD muszą zaopatrywać dwie tętnice, dodatkowo każda z nich musi przebiegać przynajmniej częściowo w bruzdzie międzykomorowej przedniej. Celem rozróżnienia odnóg wprowadzono podział na odnogę krótką i długą, według którego krótka LAD kończy się w proksymalnym odcinku bruzdy międzykomorowej przedniej, a długa LAD kończy się w dystalnym fragmencie bruzdy międzykomorowej przedniej. Jest to podział uniezależniony od ich rzeczywistej długości, a także rozgałęzień. Umożliwia to zastosowanie podziału na trzy kategorie, z których każda posiadać będzie dodatkowe podtypy. Pierwsza grupa dotyczy obu LAD odchodzących od lewej zatoki wieńcowej. Kategoria druga łączy tętnice odchodzące zarówno z lewej jak i prawej zatoki Valsalwy, natomiast trzecia obejmuje obie LAD odchodzące z prawej zatoki wieńcowej. Są trzy podgrupy w grupie pierwszej, obejmują przebieg na powierzchni miokardium (A) wewnątrz miokardium (S) oraz przebieg mieszany. Podgrupa druga jak i trzecia mają analogiczne podgrupy, które obejmują odpowiednio przebieg przedni (A), przebieg międzynaczyniowy (B), zaaortalny (P) i wewnątrz miokardium (S). Dodatkowo występują typy mieszane. Przytoczone kryteria klasyfikacji pozwalają z dużą dokładnością określić każdy typ przebiegu podwójnej gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej, eliminując konieczność nadawania kolejnego numeru każdej nowo odkrytej anomalii. W każdej z przedstawionych podgrup wyróżnić można dodatkowe zmienne cechy, które można określić dodatkowymi oznaczeniami. Prowadzi to do powstania systemu, który bardzo dokładnie opisuje przebieg tych tętnic, a także zakłada istnienie nieopisanych jeszcze w literaturze przypadków klinicznych. Dzięki temu maleje szansa na błędne interpretacje wyników angiografii lub angio-TK, co pozwoli na lepsze oszacowanie ryzyka i rokowania. LAD jest najbardziej krytyczną z tętnic wieńcowych, dlatego szczególnie w jej przypadku opłacalne jest posiadanie odpowiednich narzędzi pomagających unikać mylnego oznaczenia.

Anomalie tętnic wieńcowych a powikłania spotykane u pacjentów

Nietypowy przebieg krążenia wieńcowego może być całkowicie niejawny klinicznie. Diagnostyka zazwyczaj następuje przypadkiem przy wykonywaniu badania koronograficznego. Część z zaburzeń daje objawy kliniczne, dzięki czemu możliwe jest ich szybkie wykrycie i leczenie. Do tego typu zaburzeń należą

wrodzone zwężenia tętnic wieńcowych, z czego zwężenia lub atrezje lewej tętnicy wieńcowej są najczęstsze [7]. Anomalie krążenia wieńcowego niosą za sobą liczne powikłania, spośród których najcięższym może być nagły zgon z przyczyn sercowych u młodych sportowców [8].

Z powodu mało powszechnego występowania nietypowego przebiegu tętnic wieńcowych, w literaturze spotyka się głównie opisy przypadków, gdyż stworzenie odpowiednio dużej grupy badawczej może być niemożliwe. Następnie na podstawie odpowiednio dużej liczby studiów przypadku można stworzyć prace przeglądowe dotyczące danej anomalii.

Jednym z rodzajów wrodzonego zaburzenia krążenia wieńcowego, który został opisany w pracy przeglądowej, jest brak lewej tętnicy okalającej (CAL-Cx) i nieprawidłowe odejście lewej tętnicy okalającej od prawej tętnicy wieńcowej. W przedstawionym badaniu kohorta została utworzona przez 52 pacjentów, w której niemal dwukrotnie częściej występowały mężczyźni. Wśród tych osób najczęściej stwierdzonymi problemami sercowo-naczyniowymi był przewlekły zespół wieńcowy, a na drugim miejscu ostry zespół wieńcowy. W 45,5% przypadków udokumentowano towarzyszącą chorobę wieńcową [9].

Pomostowanie aortalno-wieńcowe u młodych pacjentów z wrodzonymi anomaliami tętnic wieńcowych

Wykonywanie pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) u pacjentów pediatrycznych nie jest częstą procedurą. Zazwyczaj związane było z leczeniem operacyjnym choroby Kawasaki lub leczeniem powikłań po operacji transpozycji dużych naczyń. Pojawiły się nowe doniesienia o zastosowaniu tej metody w leczeniu powikłań anomalii tętnic wieńcowych. Wśród nich szczególne znaczenie mają zabiegi leczenia atrezji i zwężenia lewej tętnicy wieńcowej. Wady te mogą prowadzić do nagłego zgonu u niemowląt i dzieci. CABG jest powszechnie wykonywanym zabiegiem u pacjentów dorosłych i umożliwia przywrócenie prawidłowego ukrwienia serca. Wykonanie tej procedury u dzieci stwarza obawy utraty drożności przeszczepionego naczynia. Wraz ze wzrostem organizmu wytworzony przeszczep może okazać się również zbyt mały, co może przełożyć się na jego niewystarczającą wydolność. Przeprowadzono badanie sprawdzające skuteczność stosowania tej metody u pięciu pacjentów, których mediana wieku wynosiła 10 miesięcy [7]. Pooperacyjnie uzyskano 100% drożności przeszczepów u wszystkich pacjentów. Nie stwierdzono zgonów w trakcie hospitalizacji i w okresie 30 dni po zabiegu. Mediany wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) nie

uległy poprawie w okresie pooperacyjnym. Obserwacja ujawniła, że po upływie 2,5 roku u jednego pacjenta doszło do utraty drożności przeszczepu.

W przypadku tego badania wyniki dotyczyły krótkiego i średniego czasu po operacji, co jest sporym ograniczeniem. Mimo bardzo zadowalającej skuteczności CABG w kontrolach cały czas nieznaną są wyniki długoterminowe, a to one powinny stanowić główny wyznacznik oceny tej metody. Dodatkowym ograniczeniem jest liczba pacjentów stanowiących kohortę w tym badaniu, a także obszar geograficzny. Badanie przeprowadzono jedynie na grupie pięciu pacjentów, w jednym ośrodku w prefekturze Kioto. Tak mała liczba pacjentów wchodzących w skład kohorty utrudnia jednoznaczne określenie skuteczności operacji, ponieważ przy większej liczbie pacjentów odsetek niepowodzeń może być znacznie większy. Choć w przypadku pomostowania aortalno-wieńcowego u dzieci skuteczność nie powinna znacząco różnić się w różnych populacjach, to istnieją badania wykazujące różnice w śmiertelności tego zabiegu w zależności od płci i grupy etnicznej [10]. Z tego powodu rzetelna ocena powinna obejmować badania wieloośrodkowe wśród pacjentów z różnych populacji i różnej przynależności etnicznej. Zorganizowanie takich badań niesie z sobą trudności, ponieważ anomalie tętnic wieńcowych nie należą do częstych, z odsetkiem występowania 0,2-1,3% w populacji [7], co w znaczącym stopniu ogranicza liczbę grupy badawczej.

Przetoki wieńcowe

Rzadko spotykaną anomalią w układzie naczyń serca są przetoki wieńcowe. Ich występowanie szacuje się na 0,002% w populacji ogólnej [11]. Przetoka spowodowana jest dodatkową drogą przepływu krwi pomiędzy naczyniem wieńcowym a innym naczyniem lub komorą serca. Powoduje to zmniejszenie pasażu krwi przez kapilary odpowiadające za unaczynienie fragmentu serca fizjologicznie zaopatrywanego przez tętnicę, w której przetoka występuje. U większości pacjentów wykrycie przetoki wieńcowej jest przypadkowym znaleziskiem podczas badania koronograficznego, jednak u części występowanie przetok może być powodem występowania poważnych zaburzeń dotyczących każdej grupy wiekowej.

W jednoośrodkowym badaniu przeprowadzono retrospektywną ocenę 32 174 koronarografii, które ujawniły grupę 55 osób z przetokami wieńcowymi, co stanowi 0,2% badanych. Większość 63,6% stanowili mężczyźni. Najczęściej, bo w 67,3% występowała pojedyncza przetoka. Podwójne przetoki występowały z mniejszą częstością, a potrójne i poczwórne dotyczyły po jednym pacjencie. U 7,3% badanych wykryto liczne mikroprzetoki. Analizując, które tętnice

wieńcowe najczęściej tworzą przetoki, zauważamy największy odsetek przetok dotyczących LAD, na drugim miejscu, pod kątem częstości występowania płasuje się prawa tętnica wieńcowa, a na trzecim Cx. Miejsc drenażu przetoki także jest kilka. W przeważającej większości (78,2%) przetoka dotyczyła tętnicy płucnej. Pozostałe miejsca to lewa komora, prawy przedsionek i łożysko naczyniowe płucne.

Jedynie u 15 z 55 pacjentów obecność przetoki lub przetok uznano za przyczynę stanu klinicznego przy przyjęciu. Dziewięciu z nich zostało poddanych zabiegom w celach terapeutycznych. U pozostałych 46 pacjentów zastosowano leczenie zachowawcze lub obserwację stanu klinicznego.

Zabiegiem jaki wykonano było przecewnikowe zamknięcie przetoki, które tylko w przypadku jednego pacjenta było niemożliwe do przeprowadzenia, co spowodowało konieczność wykonania operacji [11].

Badanie to pozwala z możliwie dużą dokładnością ocenić częstość występowania przetok w krążeniu wieńcowym, dlatego że zostało przeprowadzone na odpowiednio dużej grupie pacjentów. Niestety ograniczeniem jest obszar jego wykonania, ponieważ zostało przeprowadzone na populacji portugalskiej. Błędem byłoby przekładanie wyników tej analizy na inne populacje, gdyż zwłaszcza proporcje, w jakich występują poszczególne zaburzenia, mogą odbiegać od przedstawionej w powyższej publikacji. Zaproponowane metody leczenia okazały się być skuteczne, jednak bezsprzeczna ocena powinna obejmować badania wielośrodkowe, obejmujące różne populacje, co pozwoli na stworzenie jasnych wytycznych leczenia pacjentów, u których przetoki wieńcowe stanowią problem jawny klinicznie.

Leczenie

Leczenie pacjentów z występującymi anomaliami wieńcowymi jest uzależnione od ich stanu klinicznego. Znaczna część wrodzonych zmian w krążeniu serca jest niema klinicznie i nie wymaga prowadzenia dodatkowego leczenia. Wśród chorych, u których anomalie są powodem problemów zdrowotnych, leczenie powinno być indywidualnie dobierane, w zależności od rodzaju zaburzenia. Istnieje wiele metod, które umożliwiają osiągnięcie celu terapeutycznego, jakim jest poprawa perfuzji miokardium.

Podsumowanie

Anomalie wieńcowe należą do rzadkich wad układu krążenia. Do oceny wady mogą służyć angio-TK, koronarografia lub SPECT. Najczęściej są wykrywane przypadkiem, w czasie badań obrazowych wykonywanych z innych powodów. Duże znaczenie ma zastosowanie badania UKG w ambulatoryjnym wykrywaniu zaaortalnego przebiegu tętnic wieńcowych. Zapewnia to możliwie czułą diagnostykę przy zachowaniu dużej swoistości badania.

Spośród anomalii często występuje ektopowe ujście tętnicy okalającej lub podwójna gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej. Podział wg Spindola-Franco jest jedną ze stosowanych klasyfikacji. Inny, szerszy sposób podziału zaproponowali Pankaj Jariwala wraz z zespołem. Anomalie zazwyczaj są nieme klinicznie i nie wymagają dodatkowych interwencji, należy jednak pamiętać, że cięższe przypadki mogą zwiększać ryzyko zgonu u niemowląt, a u dorosłych dawać objawy podobne do dławicowych - w tym przypadku może być wymagane leczenie poprzez CABG, przezcewnikowe zamknięcie przetoki, operację lub stosowanie metod zachowawczych.

Referencje

- [1] Witt CM, Elvert LA, Konik EA, Ammash NM, Foley DA, Foley TA. The RAC Sign: Retroaortic Anomalous Coronary Artery Visualization by Transthoracic Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Apr;11(4):648-649. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.06.011. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28917682.
- [2] Yuan SM. Anomalous origin of coronary artery: taxonomy and clinical implication. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014 Oct-Dec;29(4):622-9. doi: 10.5935/1678-9741.20140109. PMID: 25714217; PMCID: PMC4408826.
- [3] Spindola-Franco H, Grose R, Solomon N. Dual left anterior descending coronary artery: angiographic description of important variants and surgical implications. *Am Heart J*. 1983 Mar;105(3):445-55. doi: 10.1016/0002-8703(83)90363-0. PMID: 6829406.

- [4] Saade, Charbel. (2015). Coronary Computed Tomography: Identification of a Novel Type of Dual Left Anterior Descending Coronary Artery Circulation. *Journal of Clinical and Experimental Cardiology*. 6. 1. 10.4172/2155-9880.1000389.
- [5] Pellegrini JR, Munshi R, Alvarez Betancourt A, Tokhi B, Makaryus AN. "Two for One", Novel Dual Left Anterior Descending Artery (LAD) Variant: Type XIII. *Cureus*. 2021 Apr 27;13(4):e14717. doi: 10.7759/cureus.14717. PMID: 34055556; PMCID: PMC8158069.
- [6] Jariwala P, Jadhav KP, Koduganti S. Dual left anterior descending artery: diagnostic criteria and novel classification. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 May;37(3):285-294. doi: 10.1007/s12055-020-01102-z. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33967416; PMCID: PMC8079599.
- [7] Hohri Y, Yamagishi M, Maeda Y, Asada S, Hongu H, Numata S, Yaku H. Coronary artery bypass grafting for coronary artery anomalies in infants and young children. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022 Jul 9;35(2):ivac119. doi: 10.1093/icvts/ivac119. PMID: 35512199; PMCID: PMC9387505.
- [8] Gentile F, Castiglione V, De Caterina R. Coronary Artery Anomalies. *Circulation*. 2021 Sep 21;144(12):983-996. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055347. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34543069.
- [9] Jariwala P, Jadhav K, Kale SS. Congenital absence of the left circumflex artery: Case series and review. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2021 Oct;29(8):826-835. doi: 10.1177/0218492321997378. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33657827.
- [10] Becker ER, Granzotti AM. Trends in In-hospital Coronary Artery Bypass Surgery Mortality by Gender and Race/Ethnicity --1998-2015: Why Do the Differences Remain? *J Natl Med Assoc*. 2019 Oct;111(5):527-539. doi: 10.1016/j.jnma.2019.04.009. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31174847.
- [11] Torres S, Vasconcelos M, Tavares Silva M, Moreira J, Silva JC, Macedo F. Coronary artery fistulas: A 12-year single-center experience. *Rev Port Cardiol*. 2022 Oct;41(10):843-850. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2021.06.024. Epub 2022 Aug 9. PMID: 36207067.

NIEDOBÓR TESTOSTERONU – CZYNNIK ROZWOJU CHOROÓB UKŁADU KRAŻENIA U MEŻCZYZN

Wojciech Dobczyński, Dariusz Kucias, Aleksandra Korus, Eliza Barczyk

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

Abstrakt: Testosteron to główny męski hormon płciowy, najważniejszy przedstawiciel androgenów. Jest on syntetyzowany głównie w jądrach u mężczyzn, a w niewielkich ilościach przez jajniki u kobiet oraz przez nadnercza u obu płci. Występując na poziomach fizjologicznych testosteron wywiera korzystny wpływ na czynności układu sercowo-naczyniowego. Niedobór u mężczyzn prowadzi do zaburzeń metabolicznych i funkcji śródbłonna, dodatkowo niskie stężenie tego hormonu koreluje z występowaniem tzw. zespołu metabolicznego i miażdżycy. Wiąże się to z przedwczesną chorobą wieńcową, niekorzystnym wpływem na czynniki ryzyka chorób układu krążenia i zwiększonym ryzykiem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od wieku. Niskie stężenie tego hormonu jest powiązane ze zwiększoną sztywnością naczyń tętniczych, która predysponuje do wystąpienia arteriosklerozy.

Słowa kluczowe: testosteron, miażdżyca, sztywność aorty, grubość tętnicy

Abstract: Testosterone is the primary male sex hormone, the most important representative of androgens. It is mainly synthesized in the testes in males, and in small amounts by the ovaries in females and by the adrenal glands in both sexes. Occurring at physiological levels, testosterone has a beneficial effect on the cardiovascular system. Deficiency in males leads to metabolic disorders and endothelial dysfunction, additionally low levels of this hormone correlate with the occurrence of the so-called metabolic syndrome and atherosclerosis. This is associated with premature coronary artery disease, adverse effects on cardiovascular risk factors, and increased risk of mortality from cardiovascular causes regardless of age. Low levels of this hormone are associated with increased arterial stiffness, predisposing to the development of arteriosclerosis.

Keywords: Testosterone, atherosclerosis, aortic stiffness, artery thickness

Niskie stężenie testosteronu a zespół metaboliczny

Czynniki wpływające na rozwój chorób sercowo-naczyniowych (*ang. cardiovascular diseases CVD*) to między innymi: cukrzyca, wysokie stężenie cholesterolu nie-HDL, niski poziom testosteronu całkowitego (*ang. total testosterone TT*) oraz nadmierna ilość trzewnej tkanki tłuszczowej. Badania sugerują odwrotną zależność między poziomem testosteronu w surowicy, a markerami stanu zapalnego u mężczyzn ze stabilną chorobą wieńcową (*ang. coronary artery disease CAD*) [1]. Otyłość wiąże się z niskim poziomem testosteronu [2]. Zależność ta jest złożona i dwukierunkowa. U osób otyłych zwiększona aktywność aromatazy (wiążąca się z nadmiarem tkanki tłuszczowej) prowadzi do zahamowania szlaku podwzgórze-przysadka-jądro, zmniejszając w ten sposób produkcję testosteronu w komórkach Leydiga znajdujących się w jądrach [3, 4]. Niski poziom TT sprzyja tworzeniu się tłuszczu trzewnego powodując korelację, która obniża poziom testosteronu [5]. Tkanka tłuszczowa uwalnia różnorodne mediatory prozapalne i przeciwzapalne [6]. W przypadku rozrostu tkanki tłuszczowej spowodowanej otyłością, dochodzi do ograniczenia dopływu krwi do adipocytów, co skutkuje niedotlenieniem [7]. Stan ten powoduje martwicę i naciek makrofagów w tkance tłuszczowej, co stymuluje kaskadę zapalną. Uwolnione mediatory, to m.in: czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α), interleukina 6 (IL-6), która dodatkowo zwiększa wydzielanie białka C-reaktywnego (CRP) [8, 9]. CRP jest mediatorem stanu zapalnego, który, w tej grupie chorób, powoduje zmniejszenie dostępności tlenu azotu (NO) w naczyniach, powodując dysfunkcję śródbłonna naczyń [10].

W wieloetnicznym badaniu przeprowadzonym na amerykańskiej populacji, gdzie średnia wieku badanych wynosiła 49 lat, tylko w grupie osób z niskim poziomem testosteronu odnotowano zwiększoną częstość występowania chorób układu krążenia, co sugeruje związek pomiędzy niskim stężeniem TT i wolnego testosteronu, a CVD [11].

Grupa mężczyzn w wieku od 20 do 59 lat została objęta badaniem w celu oceny korelacji niskiego TT, a występowaniem zespołu metabolicznego. U 24,4% badanych poziom TT był poniżej fizjologicznego, a u 26,4% badanych wykazano cechy zespołu metabolicznego. Szeroka talia (>102cm) zwiększała ryzyko niskiego poziomu testosteronu u młodych mężczyzn sześciokrotnie [12].

W czasie 10-letniej obserwacji Chasland i współpracownicy odnotowali w grupie 3351 mężczyzn o średnim wieku 77 lat niższe ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego u mężczyzn z prawidłowym stężeniem TT, co powiązane jest z niższym ryzykiem incydentów CVD niezależnie od poziomu aktywności

fizycznej, która także zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia powyższych zjawisk [13]. Wyższe stężenie endogennego testosteronu wykazuje dodatkowo korzystny wpływ na profil kardiometaboliczny poprzez podniesienie stężenia lipoprotein o dużej gęstości oraz obniżenie poziomu cholesterolu nie-HDL i trójglicerydów w surowicy. Wyższe stężenie egzogennego testosteronu może być skorelowane z negatywnym wpływem na wyżej wymieniony profil, jak również może zaburzać czynności wątroby [14].

Badania przekrojowe wykazały, iż jednym z czynników wpływających na ryzyko wystąpienia cukrzycy i zespołu metabolicznego jest zahamowanie uwalniania gonadotropin i produkcji testosteronu w komórkach Leydiga, a także obniżony poziom globuliny wiążącej hormony płciowe (*ang. sex hormone binding globuline SHBG*) [15]. U mężczyzn chorych na cukrzycę średni poziom testosteronu był niższym o 76,6 ng/dl. Dodatkowo u pacjentów z wyższym endogennym stężeniem testosteronu (449,6-605,2 ng/dl) ryzyko wystąpienia cukrzycy było niższe o 42% [16], a w grupie badawczej z niższym TT występował częściej poziom HbA1c>6,5% [17]. W badaniu na grupie mężczyzn z zespołem metabolicznym, gdzie 643 z 2118 uczestników miało niskie stężenie TT, wartości składające się na objawy zespołu metabolicznego były bardziej nasilone. W grupie niskiego stężenia powyższego hormonu dochodziło częściej do śmierci z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego, udaru i ostrego zespołu wieńcowego o 4.9% [18].

Zjawisko występowania cukrzycy, nieprawidłowe stężenie trójglicerydów i glukozy na czczo dotyka częściej mężczyzn z niskim stężeniem TT tak jak i powoduje upośledzenie funkcji mikrokrążenia wraz ze zmniejszoną elastycznością tętnic [19]. Niskie stężenie TT jest także powiązane z występowaniem nieprawidłowej glikemii na czczo, a jego fizjologiczne stężenie poprawia wrażliwość na insulinę u mężczyzn z niewydolnością serca [20, 21].

Modulacja naczyń krwionośnych

Testosteron jest związkiem rozszerzającym naczynia krwionośne działającym bezpośrednio poprzez specyficzne receptory androgenowe śródbłonna naczyń lub poprzez niezależne od receptora, szybko działające mechanizmy niegenomowe, które prawdopodobnie obejmują otwarcie kanałów wapniowych i potasowych [22]. Niski poziom testosteronu został powiązany w obrębie populacji mężczyzn ze stwierdzoną chorobą wieńcową [23]. Zgodnie z większością badań epidemiologicznych znamienna część pacjentów z chorobą niedokrwinną wykazuje niski

poziom TT niezależnie od wieku badanego [24]. Związek przyczynowy między niskim poziomem TT, a chorobami naczyniowymi nie jest jasny, ale u pacjentów z niedoborem testosteronu, śmiertelność związana z CVD często koreluje z ogólnym stanem zdrowia, przy czym niski poziom TT stanowi istotny wskaźnik jego pogorszenia [22, 25].

Ochronny wpływ testosteronu na starzenie się naczyń warunkuje wpływ na szlaki Gas6/Axl oraz Akt/FoxO1a [26]. Oba szlaki zapobiegają zwapnieniom, przebudowie naczyń skutkującą miażdżycą oraz starzeniu się naczyń. Proces ten uważa się za czynnik sprzyjający CVD związanym z wiekiem [27]. Starzenie się naczyń wiąże się ze zwiększonym odkładaniem kolagenu i pęknięciami blaszek elastycznych. Skutkuje to zwiększoną sztywnością, stanem zapalnym oraz grubszymi ścianami naczyń [26].

Niski poziom testosteronu u mężczyzn wiąże się z zaburzeniami erekcji (*ang. erectile dysfunction ED*), które częściowo mogą wynikać z upośledzonego przepływu krwi w prąciu z powodu zmniejszonej reaktywności naczyń [28]. Zaburzenia erekcji są głównie schorzeniem naczyniowym. Powszechnie wiadomo, że ED i choroby układu krążenia są ze sobą ściśle powiązane, ponieważ ED mogą być pierwszą kliniczną manifestacją miażdżycy, często poprzedzającą zdarzenie sercowo-naczyniowe o 3–5 lat [29]. Testosteron wpływa na funkcję śródbłonna poprzez modulację uwalniania tlenu azotu [30]. Metabolizowanie testosteronu stymuluje uwalnianie NO, które jest silnym środkiem rozszerzającym naczynia [31].

Stężenie testosteronu w surowicy jest odwrotnie powiązane ze stężeniem cząsteczki adhezyjnej komórek naczyniowych-1 (*ang. – vascular cell adhesion molecule 1 VCAM-1*), która odgrywa ważną rolę w rozwoju miażdżycy [32]. Odwrotna zależność między poziomem testosteronu w surowicy i VCAM-1 sugeruje, że postęp miażdżycy może być hamowany przez przeciwzapalne działanie testosteronu. Niski poziom wolnego testosteronu w surowicy jest powiązany z grubością błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej u mężczyzn w średnim wieku [33].

Większa dysfunkcja śródbłonna dużych tętnic przewodowych została zaobserwowana u mężczyzn w średnim i starszym wieku z niższym poziomem testosteronu, niż u rówieśników z prawidłowym jego poziomem. Wyniki te zostały powiązane częściowo z większym stresem oksydacyjnym i stanem zapalnym [34]. Corrigan i współpracownicy wykazali, iż niski poziom TT był powiązany z dysfunkcją mikrokrążenia i spadkiem elastyczności tętnic, o czym świadczy obniżony wskaźnik przekrwienia reaktywnego palców (*ang. reactive hyperemia index RHI*)

i zwiększone odbicie fali USG [35].

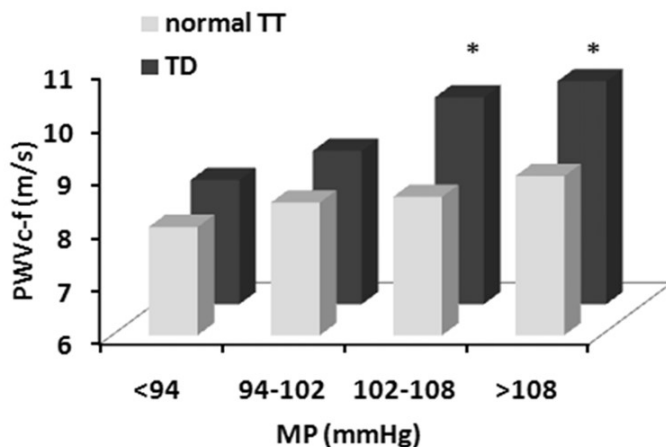
U pacjentów z obwodową neuropatią cukrzycową i chorobą naczyń obwodowych, u których TT w surowicy był poniżej normy, po uregulowaniu stężenia testosteronu do fizjologicznego nastąpiła poprawa w zakresie hiperglikemii, zmniejszenie poziomu leukocytów i fibrynogenu oraz wzrost ciśnienia parcjalnego tlenu w tkankach. Co bardzo ważne, w przypadku ran pacjentów z cukrzycą, w tej grupie zaczęły one ziarninować, co może wynikać z poprawy unaczynienia i działania przeciwzapalnego [36].

Prospektywne szwedzkie badanie populacyjne starszych mężczyzn wykazało, że wysoki poziom endogennego testosteronu pozwala przewidzieć zmniejszenie liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych prowadzących do zgonu i niezakończonych zgonem w ciągu 5-letniego okresu obserwacji. Chociaż to dodatkowo wskazuje na ochronny wpływ testosteronu na CVD, wysoki poziom testosteronu u starszych mężczyzn może być oznaką dobrego ogólnego stanu zdrowia, a tym samym wiązać się ze zmniejszonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [37].

Stężenie testosteronu, a sztywność aorty

Zwiększoną sztywność dużych tętnic uznaje się za wczesny czynnik ryzyka CVD. Zjawisko to występujące w dużych naczyniach prowadzi do podwyższenia skurczowego ciśnienia krwi, w efekcie doprowadzając do przerostu lewej komory. Sztywność tętnic jest czynnikiem powiązaniem z chorobami takimi jak: miażdżycą, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia oraz paleniem tytoniu [38].

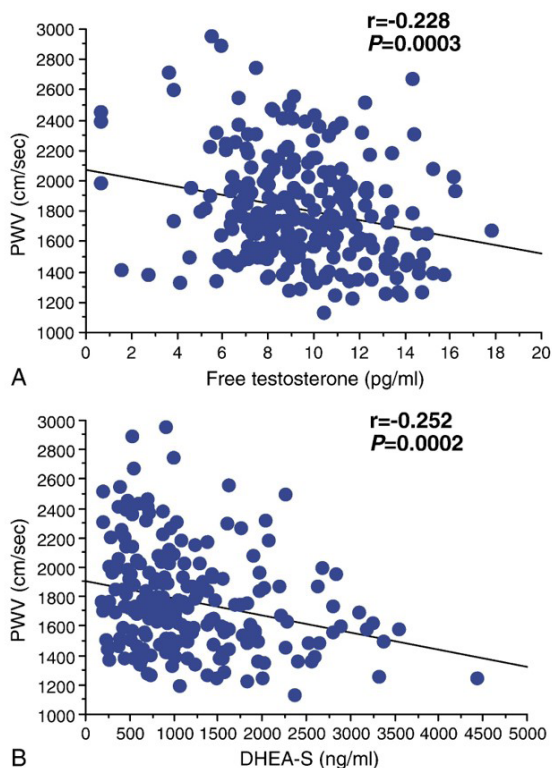
Niski poziom TT powiązano zarówno poprzez związki przyczynowe, jak i asocjacyjne z funkcjonalnymi i strukturalnymi zmianami właściwości ściany tętnicy. U pacjentów z hipogonadyzmem dodatkowo odnotowano wyższe BMI, obwód talii, ciśnienie skurczowe i tętna, stężenie glukozy we krwi na czczo, białka C – reaktywnego oraz częstsze występowanie nadciśnienia i cukrzycy. W badaniu zależności pomiędzy stężeniem cholesterolu, a prędkością fali tętna szyjno-udowego (*ang. carotid-femoral pulse wave velocity PWVc-f*) wykazano bardzo silne powiązanie tego androgeny. Odwrotna korelacja pomiędzy PWVc-f, a stężeniem TT została potwierdzona zwiększeniem sztywności aorty wraz ze zmniejszeniem stężenia testosteronu.



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono wpływ zależności między kwartylami średniego ciśnienia (MP) (<94 mmHg, 94–102 mmHg, 102–108 mmHg i >108 mmHg) a niedoborem testosteronu (TD) na prędkość fali tętna tętnicy szyjno-udowej (PWVc-f) w porównaniu z prawidłowym całkowitym testosteronem (TT), metodą analizy kowariancji [39]

Istotnie wyższy parametr PWVc-f zaobserwowano w grupach mężczyzn do lat 60, gdy u badanych powyżej 60 roku życia pomimo zwiększenia sztywności aorty, różnica między osobami z niedoborem testosteronu, a fizjologicznym jego stężeniem uległa zmniejszeniu. Dwukierunkowa analiza wariancji między grupami ukazała istotny wpływ interakcji między średnim ciśnieniem, a niskim stężeniem TT na PWVc-f, co wskazuje na synergistyczne, niekorzystne oddziaływanie obu występujących razem parametrów na sztywność aorty przy wyższych poziomach ciśnienia krwi [39]. Sztywna aorta zwiększa siłę lewej komory po obciążeniu i zaburza przepływ krwi w mięśniu destabilizując w ten sposób równowagę perfuzji wieńcowej/zapotrzebowania mięśnia sercowego [40]. Yeap i współpracownicy wykazali, iż wyższa wartość wolnego testosteronu (*ang. free testosterone FT*) zmniejsza iloraz szans na wystąpienie tętniaka aorty brzusznej u starszych mężczyzn [41]. Część zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z upośledzoną elastycznością aorty może wynikać z niedoboru testosteronu, który równolegle jest powiązany z aktywacją stanu zapalnego, dysfunkcją śródbłonna i odkładaniem lipidów w ścianie tętnicy [42].

W badaniu na japońskiej grupie mężczyzn chorych na cukrzycę typu II pomiar stężenia siarczanu dehydroepiandrosteronu (*ang. dehydroepiandrosterone sulfate DHEA-S*) oraz FT korelował odwrotnie z PWV. Pacjenci z niskim stężeniem FT lub DHEA-S charakteryzowali się większym PWV, niż pacjenci z wysokim stężeniem powyższych czynników [43].



Rycina 2. Na rycinie przedstawiono korelację między stężeniem wolnego testosteronu w surowicy, a PWV (A) oraz między stężeniem DHEA-S, a PWV (B) u mężczyzn z cukrzycą typu 2 [43]

Stężenie testosteronu, a grubość błony tętnicy szyjnej

Grubość błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (*ang. intima-media thickness IMT*) jest powiązana z czynnikami ryzyka CVD, takimi jak: cholesterol całkowity, palenie tytoniu i wysokie ciśnienie krwi co sugeruje, że IMT tętnicy szyjnej jest wskaźnikiem subklinicznej miażdżycy [44]. Podczas badania tętnicy szyjnej mierzono IMT w fazie końcoworozkurczowej pomiędzy załawkami P i Q na zapisach elektrokardiogramu. Łączny IMT tętnicy szyjnej u każdego uczestnika obliczono jako średnią z obu stron trzech odcinków tętnicy szyjnej. Badanie na pełnym przekroju społeczeństwa koreańskiego wykazało istotną, odwrotną zależność pomiędzy TT, a IMT tętnicy szyjnej wspólnej u mężczyzn w wieku ≥ 40 lat, przy wzroście TT o 1 jednostkę odchylenia standardowego, któremu towarzyszyło o aż 4,5% zmniejszenie IMT CCA (*ang. common carotid artery CCA*). Chociaż tego związku nie wykazano w innych odcinkach tętnicy szyjnej oraz

u osób poniżej 40 roku życia, to związek pomiędzy TT, a IMT był niezależny od innych czynników ryzyka CVD u grupy odnoszącej korzyści z prawidłowego stężenia TT. [45] W innym badaniu A. Tsujimura i współpracownicy sugerują, że FT ma większy wpływ na grubość błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej. Stężenie TT w surowicy mierzono za pomocą testu radioimmunologicznego (*ang. radioimmunoassay - RIA*), a stężenie FT w surowicy mierzono za pomocą ligandu analogowego RIA (aFT). Po uwzględnieniu wszystkich istotnie klinicznych czynników wpływających na grubość błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (*ang. carotid artery intima-media thickness CIMT*), zarówno modele jednowymiarowe jak i modele wieloczynnikowe nie osłabiły niezależnego wpływu aFT na CIMT. Pomimo, iż sam niski TT nie wpływał na CIMT, to poziom TT istotnie koreluje z aFT. Sugeruje to, iż niski poziom aFT jest niezależnym i wpływającym czynnikiem ryzyka CIMT [46].

Wyniki te potwierdzają badania na grupie mężczyzn w przedziale 18-45 lat, gdzie także dokonano porównania między niskim poziomem FT, obwodem talii, insulinoopornością, profilem lipidowym, stężeniem glukozy i insuliny na czczo, a grubością błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej. Po analizie wieloczynnikowej IMT-CCA, wpływ stężenia FT był powiązany niezależnie od wieku i powyższych czynników. Wynik sugeruje, iż hipotestosteronemia może doprowadzić do rozwoju miażdżycy i zwiększać ryzyko choroby wieńcowej u otyłych mężczyzn [47].

Spadkowi dihydrotestosteronu związanemu z wiekiem towarzyszy istotny wzrost markerów zapalnych (głównie CRP) oraz sztywność tętnic wraz ze zwiększeniem grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej. Chociaż stężenie testosteronu nie różniło się między grupą tzw. "młodszą" (średnia wieku 23,1 lat), a "starszą" (średnia wieku 61,3 lat), to u starszych mężczyzn średnie stężenie dihydrotestosteronu było aż o 61% mniejsze [48].

U wykastrowanych samców myszy zaobserwowano zwiększenie prędkości fali tętna oraz zwiększoną przebudowę ścian naczyń. Nadmierne odkładanie się kolagenu w aorcie myszy skutkuje zmniejszoną ekspresją genów kurczliwych w wymienionym naczyniu [49].

Podsumowanie

Testosteron jest ważnym hormonem występującym w ustroju. Oprócz regulacji pracy gonad pełni w organizmie rozliczne funkcje, a ocena jego poziomu może być istotnym czynnikiem predykcyjnym w niektórych jednostkach

chorobowych. Niskie stężenie tego hormonu wiąże się ze zwiększonym tworzeniem tkanki tłuszczowej trzewnej, a także koreluje z występowaniem podwyższonego poziomu markerów stanu zapalnego. Na tym podłożu możliwy jest rozwój, między innymi, chorób układu sercowo-naczyniowego. Prawidłowy poziom testosteronu odpowiada za utrzymanie odpowiedniej reaktywności naczyń, dzięki czemu możliwe jest uniknięcie problemów z erekcją.

Badania naukowe dowodzą, że testosteron wykazuje działanie hamujące na powstawanie blaszki miażdżycowej, utrzymuje również prawidłową elastyczność naczyń krwionośnych. Dzięki temu zjawisku opóźnione jest utrwalenie się nadciśnienia tętniczego, a także lewa komora serca nie jest narażona na nadmierne obciążenie, co pomaga utrzymać prawidłową perfuzję miokardium.

Udowodniono wpływ niskiego stężenia testosteronu na grubość tętnicy szyjnej, która stanowi istotny czynnik prognostyczny subklinicznej miażdżycy.

Referencje

- [1] Nettleship JE, Pugh PJ, Channer KS, Jones T, Jones RD. Inverse relationship between serum levels of interleukin-1beta and testosterone in men with stable coronary artery disease. *Horm Metab Res.* 2007;39(5):366-371.
- [2] Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obes Rev.* 2015 Jul;16(7):581-606. doi: 10.1111/obr.12282. Epub 2015 May 15. PMID: 25982085.
- [3] Dandona P, Dhindsa S. Update: Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9):2643-51. doi: 10.1210/jc.2010-2724. PMID: 21896895; PMCID: PMC3167667
- [4] Pitteloud N, Dwyer AA, DeCruz S, Lee H, Boepple PA, Crowley WF Jr, Hayes FJ. The relative role of gonadal sex steroids and gonadotropin-releasing hormone pulse frequency in the regulation of follicle-stimulating hormone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2686-92. doi: 10.1210/jc.2007-2548. Epub 2008 Apr 29. PMID: 18445673; PMCID: PMC2453056.
- [5] Hamilton EJ, Gianatti E, Strauss BJ, et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(3):377-383. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03942.x

- [6] Lafontan M. Fat cells: afferent and efferent messages define new approaches to treat obesity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:119-146. doi:10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095843
- [7] Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005;46(11):2347-2355. doi:10.1194/jlr.M500294-JLR200
- [8] Karastergiou K, Mohamed-Ali V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;318(1-2):69-78. doi:10.1016/j.mce.2009.11.011
- [9] Ellulu MS, Khaza'ai H, Abed Y, Rahmat A, Ismail P, Ranneh Y. Role of fish oil in human health and possible mechanism to reduce the inflammation. *Inflammopharmacology.* 2015;23(2-3):79-89. doi:10.1007/s10787-015-0228-1
- [10] Daiber A, Steven S, Weber A, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2017;174(12):1591-1619. doi:10.1111/bph.13517
- [11] Lopez DS, Taha S, Gutierrez S, et al. Association of total and free testosterone with cardiovascular disease in a nationally representative sample of white, black, and Mexican American men. *Int J Impot Res.* 2024;36(4):385-393. doi:10.1038/s41443-022-00660-7
- [12] Gleicher S, Daugherty M, Ferry E, Byler T. Looking beyond hypogonadism: association between low testosterone and metabolic syndrome in men 20-59 years. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(12):2237-2244. doi:10.1007/s11255-020-02557-0
- [13] Chasland LC, Knuiman MW, Divitini ML, et al. Higher circulating androgens and higher physical activity levels are associated with less central adiposity and lower risk of cardiovascular death in older men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(2):375-383. doi:10.1111/cen.13905
- [14] Malan NT, Smith W, von Känel R, Hamer M, Schutte AE, Malan L. Low serum testosterone and increased diastolic ocular perfusion pressure: a risk for retinal microvasculature. *Vasa.*

- [15] Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14(3):226-234. doi:10.1097/MED.0b013e32814db856
- [16] Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(11):1288-1299. doi:10.1001/jama.295.11.1288
- [17] Svartberg J, Jenssen T, Sundsfjord J, Jorde R. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. The Tromsø Study. *Diabetes Metab.* 2004;30(1):29-34. doi:10.1016/s1262-3636(07)70086-1
- [18] Boden WE, Miller MG, McBride R, et al. Testosterone concentrations and risk of cardiovascular events in androgen-deficient men with atherosclerotic cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2020;224:65-76. doi:10.1016/j.ahj.2020.03.016
- [19] Corrigan FE 3rd, Al Mheid I, Eapen DJ, et al. Low testosterone in men predicts impaired arterial elasticity and microvascular function. *Int J Cardiol.* 2015;194:94-99
- [20] Colangelo LA, Ouyang P, Liu K, et al. Association of endogenous sex hormones with diabetes and impaired fasting glucose in men: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1049-1051. doi:10.2337/dc08-2216
- [21] Malkin CJ, Jones TH, Channer KS. The effect of testosterone on insulin sensitivity in men with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(1):44-50. doi:10.1016/j.ejheart.2006.04.006
- [22] Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. *J Endocrinol.* 2013;217(3):R47-R71. Published 2013 May 7. doi:10.1530/JOE-12-0582
- [23] Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Asif S, Jones TH, Channer KS. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart.* 2010;96(22):1821-1825. doi:10.1136/hrt.2010.195412
- [24] Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease?. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(8):496-503. doi:10.1016/j.tem.2010.03.002

- [25] Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT & Wittert GA 2011 Clinical review: endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96 3007–3019. (doi:10.1210/jc.2011-1137)
- [26] Chen YQ, Zhou HM, Chen FF, et al. Testosterone ameliorates vascular aging via the Gas6/Axl signaling pathway. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(16):16111-16125. doi:10.18632/aging.103584
- [27] Tesauro M, Mauriello A, Rovella V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*. 2017;281(5):471-482. doi:10.1111/joim.12605
- [28] Corona G, Mannucci E, Ricca V, Lotti F, Boddi V, Bandini E, Balercia G, Forti G & Maggi M 2009 The age-related decline of testosterone is associated with different specific symptoms and signs in patients with sexual dysfunction. *International Journal of Andrology* 32 720–728. (doi:10.1111/j.1365-2605.2009.00952.x)
- [29] Jackson G 2012 Erectile dysfunction and coronary disease: evaluating the link. *Maturitas* 72 263–264. (doi:10.1016/j.maturitas.2012.03.012)
- [30] Miller VM, Mulvagh SL. Sex steroids and endothelial function: translating basic science to clinical practice. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(6):263-270. doi:10.1016/j.tips.2007.04.004
- [31] Miller MR, Megson IL. Recent developments in nitric oxide donor drugs. *Br J Pharmacol*. 2007;151(3):305-321. doi:10.1038/sj.bjp.0707224
- [32] Fu L, Gao QP, Shen JX. The relationship between testosterone and indicators of endothelial function in men with ischemic heart disease. *Asian J Androl*. 2008;
- [33] Kim M, Yeo Y, Song YM. Relationship between Serum Testosterone Level and Carotid Intima-Media Thickness among Korean Men and Postmenopausal Women. *Korean J Fam Med*. 2022;43(6):374-380. doi:10.4082/kjfm.21.0204

- [34] Babcock MC, DuBose LE, Witten TL, et al. Oxidative Stress and Inflammation Are Associated With Age-Related Endothelial Dysfunction in Men With Low Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):e500-e514. doi:10.1210/clinem/dgab715
- [35] Corrigan FE 3rd, Al Mheid I, Eapen DJ, et al. Low testosterone in men predicts impaired arterial elasticity and microvascular function. *Int J Cardiol.* 2015;194:94-99. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.065
- [36] Kalinchenko S, Zemlyanoy A, Gooren LJ. Improvement of the diabetic foot upon testosterone administration to hypogonadal men with peripheral arterial disease. Report of three cases. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8:19. Published 2009 Mar 28. doi:10.1186/1475-2840-8-19
- [37] Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(16):1674-1681. doi:10.1016/j.jacc.2011.07.019
- [38] Hougaku H, Fleg JL, Najjar SS, et al. Relationship between androgenic hormones and arterial stiffness, based on longitudinal hormone measurements. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290(2):E234-E242. doi:10.1152/ajpendo.00059.200
- [39] Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Miner M, et al. Testosterone deficiency: a determinant of aortic stiffness in men. *Atherosclerosis.* 2014;233(1):278-283. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.010
- [40] Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform?. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):460-472. doi:10.4065/mcp.2009.0336
- [41] Yeap BB, Hyde Z, Norman PE, Chubb SA, Golledge J. Associations of total testosterone, sex hormone-binding globulin, calculated free testosterone, and luteinizing hormone with prevalence of abdominal aortic aneurysm in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1123-1130. doi:10.1210/jc.2009-1696
- [42] Halcox J. *Endothelial Dysfunction.* Elsevier eBooks. Published online January 1, 2012:319-324. doi:https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386525-0.00066-4

- [43] Fukui M, Ose H, Kitagawa Y, et al. Relationship between low serum endogenous androgen concentrations and arterial stiffness in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007;56(9):1167-1173. doi:10.1016/j.metabol.2007.04.011
- [44] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459–67. Ren L, Cai J, Liang J, Li W, Sun Z. Impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness and degree of severity: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2015;10:e0144182.
- [45] Kim M, Yeo Y, Song YM. Relationship between Serum Testosterone Level and Carotid Intima-Media thickness among Korean Men and Postmenopausal Women. *Korean J Fam Med*. 2022;43(6):374-380. doi:10.4082/kjfm.21.0204.
- [46] Tsujimura A, Yamamoto R, Okuda H, et al. Low serum free testosterone level is associated with carotid intima-media thickness in middle-aged Japanese men. *Endocr J*. 2012;59(9):809-815. doi:10.1507/endocrj.ej12-0060
- [47] De Pergola G, Pannacciulli N, Ciccone M, Tartagni M, Rizzon P, Giorgino R. Free testosterone plasma levels are negatively associated with the intima-media thickness of the common carotid artery in overweight and obese glucose-tolerant young adult men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(7):803-807. doi:10.1038/sj.ijo.0802292.
- [48] Grandys M, Majerczak J, Frolow M, Sztefko K, Chlopicki S, Zoladz JA. Age-related decrease in serum dihydrotestosterone concentration is accompanied by impaired vascular status. *Experimental Gerontology*. 2023;173:112104. doi:10.1016/j.exger.2023.112104
- [49] Sakamuri A, Visniauskas B, Kilanowski-Doroh I, et al. Testosterone deficiency promotes arterial stiffening independent of sex chromosome complement. *Biol Sex Differ*. 2024;15(1):46. Published 2024 Jun 6. doi:10.1186/s13293-024-00624-0

PODSUMOWANIE ZASTOSOWANIA I SKUTECZNOŚCI TECHNIK MINDFULNESS W SCHORZENIACH KARDIOLOGICZNYCH

Aleksandra Korus, Eliza Barczyk, Wojciech Dobczyński, Dariusz Kucias

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

Abstrakt: Technika mindfulness jest jedną z technik relaksacji, która pozwala na zmniejszenie stresu i napięcia. Polega na świadomym skupianiu się na teraźniejszości i akceptowaniu chwili obecnej taką jaką jest, bez oceniania. Najczęściej jest kojarzona z dziedziną psychologii. Jej działanie bada się i wykorzystuje również u pacjentów cierpiących na choroby przewlekłe, związane z zapaleniem, bólem lub stresem, między innymi u pacjentów z chorobami kardiologicznymi, takimi jak przewlekła niewydolność serca, choroba wieńcowa czy stan po zawale serca. Techniki relaksacyjne zmniejszają napięcie nerwowe i pobudzenie współczulne. Jest to oczekiwany mechanizm działania, okazuje się również, że w niektórych stanach techniki uważności mogą obniżyć markery stanu zapalnego i poprawiać wydolność serca - działanie to udało się jednak udowodnić tylko w wybranych stanach. Dodatkowo należy pamiętać, że czynniki takie jak nadmierny stres, depresja i lęk same w sobie są czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Obniżenie tych parametrów wpływa korzystnie na stan układu krążenia i ogólną sprawność.[1] Pogorszenie sprawności fizycznej i związane z tym problemy często znacznie obniżają jakość życia pacjentów kardiologicznych, a stres związany z diagnozą, wprowadzeniem leczenia i koniecznością zmiany stylu życia i dotychczasowych nawyków są dodatkowym stresorem, obciążającym układ sercowo-naczyniowy.

Słowa kluczowe: mindfulness, kardiologia, stres, jakość życia

Abstract: Mindfulness techniques are an example of a relaxation method that allows for the reduction of stress and tension. It involves consciously focusing on the present moment and accepting it as it is, without judgment. It is most commonly associated with the field of psychology. Its effectiveness is also studied and utilized among patients suffering from chronic diseases related to inflammation, pain, or stress, including patients with cardiovascular diseases such as chronic heart failure, coronary artery disease, or post-heart attack conditions. Meditation reduces nervous tension and sympathetic arousal. This is an expected mechanism of action; it also turns out that in some conditions, mindfulness techniques can reduce markers of inflammation and improve

heart function - however, this effect has only been proven in selected conditions. Additionally, it should be noted that factors such as excessive stress, depression, and anxiety themselves are risk factors for cardiovascular diseases. Lowering these parameters has a positive effect on the state of the circulatory system and overall efficiency. Decreased physical function and associated problems often significantly reduce the quality of life for cardiac patients, and the stress associated with diagnosis, initiation of treatment, and the need to change lifestyle and previous habits are additional stressors burdening the cardiovascular system.

Keywords: mindfulness, cardiology, stress, quality of life

Mindfulness – wstęp i historia

Czym jest mindfulness?

Mindfulness (uwaga) jest techniką, w której ćwiczący ma za zadanie świadomie skupić się na dźwiękach własnego oddechu lub ruchach mięśni oddechowych. Takie zachowania pozwalają nauczyć się spokojnego, świadomego odbierania rzeczywistości i bycia w chwili obecnej, bez wybiegania w przyszłość lub rozmyślania o przeszłości. Wykazano, że średnio przez 47% dnia ludzki umysł dekoncentruje się, tracąc uwagę, co może wywoływać poczucie nieszczęścia (Killingsworth & Gilbert 2010). Z kolei zwiększona uwaga ma poprawiać zdolność samoregulacji, ułatwiać uczenie nowych rzeczy i uwalniać od stresu. W tej pracy mindfulness będzie postrzegane jako świecka metoda poprawy dobrostanu, niezwiązana z filozofią lub religią.

Jaka jest historia badań nad mindfulness?

W badaniach klinicznych pacjenci najczęściej przechodzą kilkunastotygodniowy program codziennych sesji. Pierwsze wzmianki o podobnych technikach w literaturze naukowej pojawiły się w latach 80. XX w. [2] i już wtedy zawierały doniesienia o pacjentach cierpiących na przewlekłą chorobę wieńcową, którzy odnosili korzyści z 10-tygodniowego programu. Najważniejszym czynnikiem dla ówczesnych badaczy było złagodzenie bólu w chorobach przewlekłych. Niezależnie od tego efektu, opisywano też znaczne zmniejszenie objawów zaburzeń nastroju, takich jak lęk i depresja. Choć od początku uważano mindfulness za narzędzie przeciwbólowe i przeciwstresowe, badano również pozostałe skutki stosowania tej techniki. Okazało się, że trening powoduje zwiększenie wrażliwości na bodźce świetlne [3] - wykazano, że grupa poddana 3-miesięcznemu programowi treningowemu mogła dostrzec błyski o krótszym czasie i intensywności niż grupa

kontrolna. Porównywano też skuteczność MBSR (mindfulness-based stress reduction, program redukcji stresu za pomocą mindfulness) i masażu w łagodzeniu bólu kostno-mięśniowego [4].

Współczesne techniki uważności

Do stosowanych współcześnie metod treningu uważności należą: MBSR - mindfulness-based stress reduction, program opracowany jako pierwszy, składający się z serii spotkań skupiających się na treningu uważności, ćwiczeniach fizycznych i praktykach skanowania ciała; MBCT, czyli terapia poznawcza oparta na uważności, powstała w wyniku dołączenia do MBSR elementów terapii poznawczej oraz MBAT - mindfulness-based art therapy, czyli arteterapia oparta na uważności.

Tabela 1. Porównanie technik wykorzystujących mindfulness [opracowanie własne].

Skrót	Rozwinięcie skrótu	Charakterystyka
MBSR	Mindfulness-based stress reduction	Ustrukturyzowany kurs, składający się z 8 spotkań oraz codziennej pracy własnej w domu
MBCT	Mindfulness-based cognitive therapy	Kurs rozszerzony o elementy terapii poznawczo-behawioralnej, adresowany głównie do pacjentów z objawami depresji
MBAT	Mindfulness-based art therapy	Połączenie mindfulness i arteterapii

Wykorzystanie technik mindfulness w różnych dziedzinach medycyny

Działy medycyny korzystające z mindfulness

Choć początkowo techniki mindfulness znajdowały się w polu zainteresowań neurobiologii oraz psychologii i wiązano je głównie ze zmniejszeniem stresu o pacjentów cierpiących z powodu nadmiernego obciążenia psychicznego, wkrótce MBSR zdobyło też zainteresowanie lekarzy specjalizacji takich jak: psychiatria, w której mindfulness jest cenioną techniką stosowaną w lęku, depresji i w leczeniu uzależnień; neurologii - pomocniczo w chorobach takich jak stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona lub niektóre postacie migreny; diabetologii.

Pozostałe efekty mindfulness

Stwierdzono również, że dzięki zwiększonej tolerancji na stres i poczuciu odpowiedzialności za swoje decyzje, pacjenci stosujący opisywaną metodę osiągnęły wyższą jakość komunikacji pacjenta z lekarzem i mniej stresują się leczeniem. Poza wymienionymi zastosowaniami, techniki uważności znalazły swoje miejsce w medycynie sportowej (poprawa wyników, szybszy powrót do formy po kontuzjach, czynniki psychologiczne) i w anestezjologii przy leczeniu bólu przewlekłego (zmniejszona dokuczliwość bólu, poprawa jakości życia, możliwość zmniejszenia dawek leków, efekt koanalgetyczny). Cały czas trwają badania nad potencjalnym efektem immunomodulującym MBSR - choć wiadomo, że nadmierny stres i obciążenie psychiczne zwiększa podatność na infekcje i może powodować zaostrzenia chorób zapalnych i autoimmunologicznych, nie wiemy jeszcze, czy radzenie sobie ze stresem poprzez techniki uważności rzeczywiście wywiera korzystny efekt immunomodulujący.

Spósb mierzenia skuteczności mindfulness w kardiologii

Na jakie parametry najczęściej zwracano uwagę?

Choroby serca stały się ważnym problemem zdrowia publicznego, ponieważ są jedną z najczęstszych przyczyn zgonu w krajach rozwiniętych.

W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby publikacji na temat wykorzystania mindfulness w kardiologii. Ich wyniki czasem wykazują różnice, jednak większość badań wykazuje obniżenie poziomu stresu, a czasami lęku i depresji. Co ciekawe, niektóre z nich poprawiają też wyniki niektórych parametrów kardiologicznych - przykładem jest tętno (HR- heart rate).

Wykorzystanie HR

HR to ważny wskaźnik prognozujący czas przeżycia - szczególnie w nadciśnieniu tętniczym, chorobie wieńcowej i niewydolności serca, gdzie jego wzrost jest uznawany za czynnik ryzyka i zwiększający śmiertelność. Badania wykazują, że mindfulness obniża HR, co jest korzystne w kontekście większości pacjentów kardiologicznych. Pozostałe parametry zostaną opisane w podrozdziałach poświęconych poszczególnym schorzeniom.

Aktywność układu współczulnego

Mindfulness zmniejsza aktywność układu współczulnego, która często jest podwyższona wskutek nadmiernego stresu, obciążenia emocjonalnego i braku aktywności fizycznej. Nadmierne pobudzenie współczulne może w konsekwencji zwiększać aktywność osi przysadkowo-podwzgórzowo-nadnerczowej i wpływać negatywnie na pracę serca.

W niewydolności serca

Podstawowe informacje na temat niewydolności serca

Istotą niewydolności serca jest niezdolność mięśnia sercowego do pompowania odpowiedniej ilości krwi w potrzebnym czasie, co powoduje różnorodne objawy, między innymi duszność, męczliwość, obrzęki wokół kostek, kaszel lub depresję. Jeśli objawy występują od ponad miesiąca, niewydolność klasyfikuje się jako przewlekłą. Bardzo istotnym problemem chorych na niewydolność serca jest obniżająca się wydolność organizmu, a w niektórych przypadkach również sprawność umysłowa. Podstawą leczenia NS jest najczęściej regularna aktywność fizyczna, farmakoterapia i przyjmowanie zrównoważonej ilości płynów, choć w niektórych przypadkach może być konieczna również wymiana uszkodzonej wskutek choroby zastawki lub przeszczep serca.

Wyniki badań nad mindfulness w niewydolności serca

Mindfulness nie wpływa bezpośrednio na mechanizm choroby - należy do dodatkowych interwencji, mogących jedynie poprawić tolerancję objawów - a do jego zalet należy bardzo niski koszt, prostota użycia i potencjalne korzyści przy małym ryzyku - pacjenci nie zgłaszali niepożądanych efektów prowadzonej terapii.

W badaniach wykazano, że trening uważności zmniejsza uczucie zmęczenia i niepokoju oraz duszność związaną z aktywnością ruchową. Dzięki medytacji pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca odczuwają zmniejszony stres oraz wyższą jakość życia i snu. W niektórych badaniach zaobserwowano również poprawę wyniku w teście marszu 6-minutowego. Nie udało się jednak wykazać wpływu technik uważności na śmiertelność, odczuwanie bólu i liczbę hospitalizacji [5].

Po zawale serca

Istota choroby i problemy z nią związane

Zawał serca jest ostrym stanem zagrażającym życiu, w którym dochodzi do niedokrwienia kardiomiocytów, a w konsekwencji do uszkodzenia mięśniówki. Do objawów należy silny ból zlokalizowany w klatce piersiowej, nudności, zimne poty i kołatania serca. Z punktu widzenia tej pracy, ważnym objawem jest też często występujące uczucie paniki, połączone z silnym lękiem przed śmiercią

Zawał może mieć różne odległe następstwa, takie jak niewydolność serca czy zaburzenia rytmu. Dodatkowo, zawał serca jest chorobą, której obawia się wiele osób, usłyszenie diagnozy wywołuje silny stres, a w okresie pozawałowym (5-69,3%) pacjentów po zawale ma kliniczne objawy albo diagnozę depresji, a 49,1-40,2% ma objawy lęku i stresu [6].

Mindfulness po zawale najskuteczniejsze jako dodatek

Podobnie jak w niewydolności serca, mindfulness działa głównie poprzez zmniejszenie stresu (na przykład u pacjentów po przeszłonnych interwencjach wieńcowych wykazano mniejszy stres i lęk, większe postrzegane wsparcie społeczne), co ułatwia oswojenie się z diagnozą, zaakceptowanie leczenia, a później daje motywację do rehabilitacji, która jest kluczem do obniżenia całkowitej śmiertelności oraz śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych [1]. Traktowanie mindfulness jako dodatku do ćwiczeń jest bardzo ważne, ponieważ wiemy już, że same interwencje psychologiczne, bez fizycznej rehabilitacji, nie poprawiają wyników [7].

Stan psychiczny i częstość powikłań a mindfulness

Po sesjach MBSR pacjenci w skalach samooceny zgłaszali mniej uczucia lęku i depresji oraz lepszy nastrój niż po samej rehabilitacji kardiologicznej. Wykazano również rzadsze występowanie komplikacji po kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej u pacjentów stosujących mindfulness.

Zarówno MBSR, jak i klasyczna rehabilitacja kardiologiczna (CR) zwiększają frakcję wyrzutową lewej komory, jednak większą różnicę zauważono u uczestników stosujących techniki uważności - w grupie MSBR wykazano poprawę o z 38% do 50%, a w grupie kontrolnej, przechodzącej program CR, poprawę z 39,8% do 43,06% [8]. Oprócz tego odnotowano korzystne zmiany poziomów. CRP, IL-6, TNF α , receptora IL-2.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe również były rzadsze w grupie pacjentów poddanych MBSR. W przypadku innych powikłań nie wykazano różnicy z grupą kontrolną.

W chorobie wieńcowej

Objawy choroby wieńcowej

Choroba ta dotyczy tętnic wieńcowych, które ulegają zwężeniu lub zamknięciu. Powodem takiego stanu najczęściej są blaszki miażdżycowe (w przebiegu miażdżycy) lub skurcz naczyń - jego przyczyna w większości przypadków pozostaje nieznana. Do objawów choroby wieńcowej należy ból dławicowy, pojawiający się w czasie wysiłku, chromanie przestankowe, zmęczenie i duszność wysiłkowa. Możliwy jest również przebieg bezobjawowy, jednak z perspektywy zastosowania mindfulness więcej uwagi zostanie poświęcone pacjentom, których jakość życia jest obniżona z powodu nasilenia objawów.

Depresja, lęk i stres występują stosunkowo często u chorych cierpiących na chorobę wieńcową i mogą prowadzić do negatywnych konsekwencji i obniżenia jakości życia [9].

Skuteczność mindfulness w chorobie wieńcowej

Większość badań wykazuje korzyści w sferze psychologicznej - poprawę objawów depresji, poprawa jakości snu, jakości życia [10] czy zdolności do radzenia sobie ze stresem. Co ważne, w jednym z badań zaobserwowano, że poprawa związana z treningiem uważności utrzymywała się w trakcie obserwacji po 12 miesiącach od zakończenia programu treningowego.

Należy również pamiętać, że zwiększona aktywność układu współczulnego odgrywa ważną rolę w rozwoju miażdżycy i zaburzeń funkcjonowania śródbłonna mogących prowadzić do pogorszenia stanu pacjenta [11]. Choć nie badano dotąd związku technik relaksacji z odkładaniem blaszek, wiadomym jest, że mindfulness zmniejsza aktywność układu współczulnego.

W nadciśnieniu tętniczym

Etiologia i epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze jest chorobą o wieloczynnikowej etiologii, która przyczynia się do rozwoju i pogarsza stan innych schorzeń kardiologicznych, neurologicznych i nefrologicznych. Pomimo znacznych postępów i rozwoju farmakoterapii, u wielu pacjentów leczenie nie jest skuteczne z różnych powodów - niestosowania przepisanych leków, hiperaldosteronizmu, chorób nerek. Nie bez znaczenia dla pacjenta pozostaje też koszt leczenia - przyjmowanie naraz kilku leków, pomimo wdrażania kolejnych programów refundacyjnych, może czasami stanowić problem dla ubogich pacjentów. Nie bez znaczenia pozostaje też koszt leczenia nadciśnienia dla systemu ochrony zdrowia. Wszystkie te aspekty są niezwykle istotne, ponieważ według szacunków WHO, liczba chorych na NT wzrosła od z 350 milionów (1999) do 1,28 miliarda (2023) [12, 13].

Leczenie nadciśnienia tętniczego

Obecnie uważa się, że najskuteczniejsze leczenie nadciśnienia składa się z interwencji farmakologicznych, których znaczenie jest obecnie nie do przecenienia, oraz interwencji pozafarmakologicznych. Nie ma wątpliwości, że przewlekłe obciążenie stresem i napięciem stanowi czynnik ryzyka rozwoju nadciśnienia oraz negatywny czynnik prognostyczny.

Korzyści z mindfulness

Wykazano, że treningi MBI obniżają poziom wskaźników stanu zapalnego oraz umożliwiają osiągnięcie niższych wartości ciśnienia tętniczego - szczególnie ciśnienia rozkurczowego [14].

Zmiana stylu życia może przynieść znaczne korzyści dla większości chorych. Pacjenci stosujący sesje mindfulness wykazują się wzrostem zdolności samoregulacji (czyli np. trzymanie się prawidłowej diety i wprowadzenie aktywności fizycznej do nawyków).

Z psychologicznego punktu widzenia, MBI, podobnie jak techniki mindfulness w innych chorobach, obniża uczucie lęku, depresji i subiektywnie odczuwanego stresu.

Należy jednak pamiętać, że techniki relaksacji lub trening uważności nie mogą stanowić jedynej interwencji u osób z nadciśnieniem tętniczym - w grupie osób nieprzyjmujących leków, a stosujących tylko MBI, ciśnienie nie spadło wystarczająco, by móc uznać "monoterapię" mindfulness za bezpieczną. Najwyższe efekty spadku ciśnienia obserwuje się u osób łączących relaksację z farmakoterapią.

Wpływ stresu na uszkodzenie śródbłonna i miażdżycę

Mechanizmem choroby miażdżycowej jest uszkodzenie śródbłonna tętnic, co powoduje reakcję zapalną i odkładanie blaszek miażdżycowych. Blaszkę tę mogą ulegać zwapnieniu i przez to zmniejszając elastyczność tętnic lub odrywać się od naczynia, stając się materiałem zatorowym.

Zwiększony odczuwany stres, a co za tym idzie większa aktywność ciała migdałowatego u osób zdrowych w badaniu longitudinalnym prowadził do wzmożonej aktywności szpiku kostnego (większa liczba komórek odpornościowych, szczególnie do neutrofilów i monocytów, zdolnych do produkcji cytokin prozapalnych mogących przyczynić się do wystąpienia dysfunkcji śródbłonna) i zwiększenia markerów stanu zapalnego (CRP) oraz zapalenia w obrębie tętnic. Zapalenie tętnic pojawia się też niezależnie od pobudzenia szpiku, prawdopodobnie w osobnym mechanizmie. Okazuje się, że im większa aktywność ciała migdałowatego, tym większe ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego, a jeśli taki incydent wystąpi, to wcześniej niż u osób z niższą aktywnością. Sam stres również przyczynia się do incydentów kardiologicznych, niezależnie od opisanych wyżej mechanizmów.

Dodatkowo nie należy zapominać, że wspomniane w poprzednich rozdziałach pobudzenie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej pobudza wydzielanie katecholamin, glikokortykosteroidów oraz cytokin prozapalnych, co stanowi kolejny mechanizm uszkodzający śródbłonek.

Podobne wnioski uzyskiwano wielokrotnie, przeprowadzając badanie na myszach, u ludzi pierwszy raz opublikowano badania potwierdzające w 2017 roku.

Na wszystkie opisane szlaki może działać obniżenie odczuwanego stresu [15].

W innych chorobach serca – przykład dławicy mikronaczyniowej

U chorych z dławicą mikronaczyniową, poddanych sesjom MSBR przez 8 tygodni w połączeniu z lekami przeciwdławicowymi wykazano znaczną redukcję stresu, globalnego odkształcenia podłużnego (global longitudinal strain) z -19,5% do -16,6% i reaktywny stopień rozszerzenia tętnicy ramiennej po uprzedniej okluzji tętnic (reactive flow-mediated dilatation) z 8,9 do 6,9 [16].

Kobiety z depresją mają większą częstość skurczów tętnic wieńcowych i zwężenia aorty w porównaniu do kobiet bez depresji. To kobiet znacznie częściej dotyczy dławica mikronaczyniowa [17].

Tabela 2. Podsumowanie działania technik mindfulness w najczęstszych schorzeniach kardiologicznych

Choroba	Wykazane działanie technik mindfulness
Niewydolność serca	Zmniejszenie uczucia duszności i niepokoju, zwiększenie dystansu w teście 6-minutowego marszu
Zawał serca	Poprawa frakcji wyrzutowej lewej komory, obniżenie poziomu markerów stanu zapalnego, rzadsze powikłania zakrzepowo-zatorowe
Choroba wieńcowa	Poprawa jakości snu i ogólnej jakości życia
Nadciśnienie tętnicze	Obniżenie poziomu wskaźników stanu zapalnego, obniżenie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza rozkurczowego

Wpływ na czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Cukrzyca

Cukrzyca stanowi ważny czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Nie jesteśmy w stanie zapobiec rozwojowi cukrzycy typu 1, ale można zapobiegać cukrzycy typu 2 poprzez aktywność fizyczną, zbilansowaną dietę i redukcję masy ciała.

Metody mindfulness (MSBR oraz MBCT) obniżają poziom hemoglobiny glikowanej u pacjentów z oboma typami cukrzycy [18].

Otyłość

Otyłość jest również ważnym czynnikiem ryzyka. Mechanizmem powstawania otyłości jest przyjmowanie nadmiernej ilości pożywienia względem potrzeb organizmu, co może wynikać z wielu przyczyn. Istnieje szereg badań, w których badano wpływ praktyk mindfulness na styl jedzenia. Największe korzyści odnotowano w badaniach, których uczestnicy brali udział w programach połączonej z terapią poznawczo-behawioralną, terapią akceptacji lub stosowali praktyki uważności podczas spożywania posiłków. Warto jednak zwrócić uwagę na obserwację, że nie we wszystkich badaniach udało się uzyskać poprawę nawyków żywieniowych - nie zmieniły się one u pacjentów, u których stosowano MSBR jako technikę zmniejszającą stres, nie wspominając w trakcie sesji o żywieniu czy podejściu do jedzenia. Wynika z tego, że nie każda interwencja mindfulness poprawi nawyki żywieniowe osób z otyłością.

Ćwiczenia oddechowe a praca serca

Mindfulness połączone z oddychaniem przeponą obniża ciśnienie tętnicze. Według niektórych źródeł wystarcza sam fakt angażowania przepony, według innych konieczne jest też spowolnienie tempa oddychania do około 5-7 oddechów na minutę.

Uważa się, że obniżenie ciśnienia jest spowodowane przez pobudzenie mechanoreceptorów wrażliwych na rozciąganie obecnych w płucach - zwiększa się aktywność układu przywspółczulnego, pociągająca za sobą obniżenie mediatorów stresu i efekt wazodylatacyjny. Drugim proponowanym mechanizmem jest pobudzenie interoreceptorów w jamie nosowej, które miałyby przekazywać sygnał do opuszki węchowej, a następnie kory, gdzie następowałoby wyciszenie odpowiedzi zapalnej.

Niższy stosunek wdechu do wydechu relaksuje tylko w przypadku powolnego oddychania - przy normalnym tempie nie udało się potwierdzić poprawy BP [19].

Wnioski

Choć techniki mindfulness nie są powszechnie kojarzone ze schorzeniami kardiologicznymi, istnieją badania wykazujące poprawę funkcjonowania pacjentów stosujących uważność. Efekty takie jak zmniejszenie odczuwanego stresu i złagodzenie objawów depresji nie budzą wątpliwości, nierozstrzygnięta jednak pozostaje kwestia, czy regularne stosowanie tych technik przynosi poprawę w chorobach serca i układu krążenia. Na uwagę zasługuje również fakt, że większość pacjentów uznaje sesje treningowe za przyjemne [20]. Techniki uważności mogłyby stanowić dodatkowy element poprawy dobrostanu, jednak ze względu na charakter treningów, potrzebne jest indywidualne podejście do pacjenta i jego osobista decyzja oraz zobowiązanie do regularnych ćwiczeń.

Referencje

- [1] Kang Q, Luo A. The efficacy of mindfulness-based intervention for heart diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(39):e29649. doi:10.1097/MD.00000000000029649
- [2] Kabat-Zinn J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation:

- theoretical considerations and preliminary results. *Gen Hosp Psychiatry*. 1982;4(1):33-47. doi:10.1016/0163-8343(82)90026-3
- [3] Brown D, Forte M, Dysart M. Visual sensitivity and mindfulness meditation. *Percept Mot Skills*. 1984;58(3):775-784. doi:10.2466/pms.1984.58.3.775
- [4] Plews-Ogan M, Owens JE, Goodman M, Wolfe P, Schorling J. A pilot study evaluating mindfulness-based stress reduction and massage for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med*. 2005;20(12):1136-1138. doi:10.1111/j.1525-1497.2005.0247.x
- [5] Norman J, Fu M, Ekman I, Björck L, Falk K. Effects of a mindfulness-based intervention on symptoms and signs in chronic heart failure: A feasibility study. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2018;17(1):54-65. doi:10.1177/1474515117715843
- [6] Wu K, Wan M, Zhou H, et al. Mindfulness-based stress reduction combined with early cardiac rehabilitation improves negative mood states and cardiac function in patients with acute myocardial infarction assisted with an intra-aortic balloon pump: a randomized controlled trial. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1166157. Published 2023 May 30. doi:10.3389/fcvm.2023.1166157
- [7] Zou H, Cao X, Chair SY. A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based interventions for patients with coronary heart disease. *J Adv Nurs*. 2021; 77: 2197–2213. <https://doi.org/10.1111/jan.14738>
- [8] Wu K, Wan M, Zhou H, et al. Mindfulness-based stress reduction combined with early cardiac rehabilitation improves negative mood states and cardiac function in patients with acute myocardial infarction assisted with an intra-aortic balloon pump: a randomized controlled trial. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1166157. Published 2023 May 30. doi:10.3389/fcvm.2023.1166157
- [9] Lundgren O, Garvin P, Nilsson L, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction for Coronary Artery Disease Patients: Potential Improvements in Mastery and Depressive Symptoms. *J Clin Psychol Med Settings*. 2022;29(3):489-497. doi:10.1007/s10880-021-09822-z

- [10] Zou H, Cao X, Chair SY. A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based interventions for patients with coronary heart disease. *J Adv Nurs*. 2021; 77: 2197–2213. <https://doi.org/10.1111/jan.14738>
- [11] Kim BJ, Cho IS, Cho KI. Impact of Mindfulness Based Stress Reduction Therapy on Myocardial Function and Endothelial Dysfunction in Female Patients with Microvascular Angina. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2017;25(4):118-123. doi:10.4250/jcu.2017.25.4.118
- [12] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> dostę: 20.04.2024
- [13] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-223. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1
- [14] Chen Q, Liu H, Du S. Effect of mindfulness-based interventions on people with prehypertension or hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):104. Published 2024 Feb 14. doi:10.1186/s12872-024-03746-w
- [15] Ahmed Tawakol, Amorina Ishai, Richard AP Takx, Amparo L Figueroa, Abdelrahman Ali, Yannick Kaiser, Quynh A Truong, Chloe JE Solomon, Claudia Calcagno, Venkatesh Mani, Cheuk Y Tang, Willem JM Mulder, James W Murrough, Udo Hoffmann, Matthias Nahrendorf, Lisa M Shin, Zahi A Fayad, Roger K Pitman, Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study, *The Lancet*, Volume 389, Issue 10071, 2017, Pages 834-845, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31714-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31714-7).
- [16] Kim BJ, Cho IS, Cho KI. Impact of Mindfulness Based Stress Reduction Therapy on Myocardial Function and Endothelial Dysfunction in Female Patients with Microvascular Angina. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2017;25(4):118-123. doi:10.4250/jcu.2017.25.4.118
- [17] Lundgren O, Garvin P, Nilsson L, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction for Coronary Artery Disease Patients: Potential Improvements in Mastery and Depressive Symptoms. *J Clin Psychol Med Settings*. 2022;29(3):489-497. doi:10.1007/s10880-021-09822-z

- [18] Jiang S, Pan X, Li H, Su Y. Global trends and developments in mindfulness interventions for diabetes: a bibliometric study. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):43. Published 2024 Feb 15. doi:10.1186/s13098-024-01288-x
- [19] Jacqueline Brenner, Suzanne LeBlang, Michelle Lizotte-Waniewski, Barbara Schmidt, Patricio S. Espinosa, David L. DeMets, Andrew Newberg, Charles H. Hennekens, Mindfulness with paced breathing reduces blood pressure, *Medical Hypotheses*, Volume 142, 2020, 109780, ISSN 0306-9877, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109780>.
- [20] Salmoirago-Blotcher, Elena MD, PhD; Walaska, Kristen BS; Trivedi, Dyuti MS; Dunsiger, Shira PhD; Breault, Christopher BS; Levine, Daniel MD; Wu, Jia-Rong PhD; Cohen, Ronald PhD. Mind Your Heart: Exploring Feasibility, Acceptability, and Preliminary Effects of Phone-Delivered Mindfulness Training on Medication Adherence in Outpatients With Chronic Heart Failure. *The Journal of Cardiovascular Nursing* 37(6):p 595-602, 11/12 2022. | DOI: 10.1097/JCN.0000000000000891

AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA I TRENING WYSIŁKOWY U OSÓB Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA – CZY TO MOŻLIWE?

Eliza Barczyk, Wojciech Dobczyński,
Dariusz Kucias, Aleksandra Korus

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

Abstrakt: Jak powszechnie wiadomo ćwiczenia wytrzymałościowe powodują fizjologiczne zwiększone szczytowe zużycie tlenu. W niewydolności serca wysiłek nie jest dobrze tolerowany co znacznie obniża jakość życia oraz wiąże się ze zwiększonym współczynnikiem śmiertelności. Z drugiej strony trening aerobowy jest zalecany jako forma rehabilitacji kardiologicznej, która jest bezpieczna i znacząco poprawia parametry sprawności fizycznej.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, ćwiczenia, trening, wysiłek

Abstract: It is well known that endurance exercise causes physiologically increased peak oxygen consumption. In heart failure exercise is not well tolerated, which significantly reduces quality of life and it is associated with increased mortality rate. On other hand aerobic training is recommended as a form of cardiac rehabilitation which is safe and significantly improves performance parameters.

Keywords: heart failure, exercises, training, effort

WSTĘP

Sytuacja, w której wysiłek nie jest dobrze tolerowany, a objawami tej nietolerancji są znaczna duszność oraz zmęczenie, mamy do czynienia z charakterystycznymi cechami przewlekłej niewydolności serca (HF-heart failure). Pacjenci, którzy cierpią na tę chorobę doświadczają niskiej jakości życia, częstych hospitalizacji,

co może prowadzić do śmierci [2, 3]. Szacuje się, że około 64 miliony ludzi cierpi z powodu HF na całym świecie [4, 5].

Istnieją jednak strategie samokontroli, które mogą polepszyć wyniki badań oraz zmniejszyć liczbę hospitalizacji. Należy do nich właśnie aktywność fizyczna – ruch ciała, który wytwarzany przez mięśnie szkieletowe powoduje wydatek energetyczny [4, 6, 7].

Ocena wydolności wysiłkowej oraz funkcjonalnej

Wydolność wysiłkowa jest rozumiana jako „maksymalny wysiłek fizyczny jaki pacjent może wytrzymać” a wydolność funkcjonalna to „zdolność wykonywania czynności dnia codziennego, które wymagają trwałego submaksymalnego metabolizmu tlenowego” [2, 8].

Do oceny czynnościowej lub wydolności wysiłkowej wykorzystujemy metody takie jak: 6-minutowy test marszu, stopniowaną próbę wysiłkową z elektrokardiografią oraz krążeniowo-oddechowy test wysiłkowy. Ostatnia metoda jest złotym standardem w ocenie wydolności wysiłkowej i pozwala na dobre zrozumienie mechanizmów jej obniżania [9, 10].

Kategoryzacja stanu fizycznego pacjenta może być też dokonana samodzielnie lub przez lekarza, gdyż będzie zależeć ona głównie od tego jak pacjent opíše ograniczenia swojej codziennej aktywności. Do zaklasyfikowania stanu pacjenta przyjęta została klasyfikacja New York Heart Association (NYHA). Została ona również wykorzystana do badań klinicznych, których wyniki pokazały korzystny wpływ na spadek śmiertelności oraz zachorowalność pacjentów cierpiących na niewydolność serca [15, 16].

Patofizjologia nietolerancji wysiłku fizycznego w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF)

Jak wiadomo zgodnie z zasadą Ficka ilość tlenu zużywanego na minutę jest równa iloczynowi rzutu serca i różnicy zawartości tlenu tętniczo-żylnego. U pacjentów cierpiących na HFPEF obniżony szczytowy pobór tlenu może być spowodowany przez zmniejszone dostarczanie tlenu oraz upośledzonym pobieraniem tlenu przez pracujące mięśnie szkieletowe [11].

Z badań przeprowadzonych przez Borlauga i wsp. możemy odczytać, że czas wysiłku, szczytowe obciążenie pracą, szczytowy pobór tlenu oraz procent przewidywanego szczytowego poboru tlenu były zmniejszone u pacjentów z HFpEF w porównaniu z osobami z nadciśnieniem oraz grupą kontrolną składającą się z osób bez chorób układu krążenia oraz cukrzycy. Zmniejszony szczytowy pobór

tlenu był związany ze zmniejszonym szczytowym rzutem serca, który był następstwem osłabionej częstości akcji serca oraz kurczliwości mięśnia sercowego [12, 13, 14].

Wyniki badań obrazujące wpływ treningu interwałowego u pacjentów z niewydolnością serca

Trening interwałowy to ćwiczenia obejmujące naprzemiennie okresy intensywnej pracy beztlenowej, gdzie energia jest pozyskiwana z przemian beztlenowych, przeplatanych krótkimi okresami na regenerację – przerwami. Z badań przeprowadzonych przez Muellera wynika, że nie wykazano istotnej różnicy w zmianie szczytowego poboru tlenu pomiędzy grupą pacjentów wykonujących treningi interwałowe o wysokiej intensywności, a grupą pacjentów wykonujących umiarkowany trening ciągły [17]. W badaniu obrazującym wpływ treningu interwałowego z treningiem siłowym na reaktywność naczyń u osób z przewlekłą niewydolnością serca wykazano jego korzystny wpływ. Dodatkowo połączenie ćwiczeń interwałowych wraz z treningiem siłowym wywiera jeszcze korzystniejsze efekty, niż sam trening interwałowy. Zmiany zostały ocenione ultrasonograficzną metodą rozszerzania naczyń [23]. Badając wpływ treningu interwałowego na wydolność wysiłkową i rokowanie w niewydolności serca zauważono, że znacząco poprawia on markery prognostyczne takie jak frakcję wyrzutową lewej komory oraz próg beztlenowy. Dodatkowo u pacjentów wykonujących ćwiczenia trwające krócej niż 12 tygodni nie poprawiły znacząco wartości szczytowego zużycia tlenu, lecz podsumowując ćwiczenia te skutecznie poprawiają rokowania pacjentów cierpiących na niewydolność serca [24].

Wyniki badań treningu oporowego u pacjentów z otyłością HFpEF

Wykazano, że im wyższy wskaźnik masy ciała czyli BMI, tym większe ryzyko występowania niewydolności serca [26]. Kenchaiah i in. wykazali, że ryzyko niewydolności serca połączonej z brakiem aktywności fizycznej oraz podwyższony BMI wzrastał we wszystkich badanych podgrupach BMI [27, 28]. Brubaker i wsp. przeprowadzili kontrolowaną próbę treningu oporowego u osób otyłych z niewydolnością serca. Zauważono znaczącą poprawę funkcji fizycznych pacjentów, jak i jakości życia oraz zwiększoną siłę mięśni nóg. Dodatkowo poprawieniu uległa wydolność wysiłkowa oraz zmniejszona została ilość trzewnej tkanki tłuszczowej [29]. Zbadano również związek pomiędzy ćwiczeniami oporowymi, a markerami

stanu zapalnego u osób z otyłością i wykazano, że ćwiczenia skutecznie poprawiały zmniejszały ich ilość. Ta reakcja była zależna od wieku, intensywności ćwiczeń oraz czasu ich trwania [30].

Zmiany, jakie towarzyszą włączeniu treningu wysiłkowego u osób z zachowaną frakcją wyrzutową

W badaniach przeprowadzonych przez Fukutę i wsp. zbadano jaki wpływ ma trening wysiłkowy na czynność serca oraz wydolność wysiłkową u osób z zachowaną frakcją wyrzutową. Badanie trwało od 12 do 24 tygodni i wykazano, że trening wysiłkowy poprawiał szczytowy pobór tlenu podczas wysiłku oraz poprawiał wyniku marszu 6-minutowego. Odczytano, iż trening wysiłkowy poprawia wydolność wysiłkową i jakość życia, lecz bez istotnych zmian w funkcji skurczowej lub rozkurczowej lewej komory serca u pacjentów z HFpEF [18]. Następnie Amjad i wsp. zbadali wpływ treningu wysiłkowego w profilaktyce i leczeniu osób starszych z HFpEF. Zauważono, że trening wysiłkowy jest bezpieczny i skuteczny jako postępowanie terapeutyczne. Ponadto, jak w badaniu poprzednim, poprawia szczytowe zużycie tlenu, a u starszych pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca, u których występuje duża słabość następuje polepszenie sprawności fizycznej [19]. Badania przeprowadzone przez AHA wykazały, że trening wysiłkowy ma wiele korzyści dla pacjentów z HFpEF. Pomijając poprawę sprawności fizycznej zauważono korzystne adaptacje serca, zmiany w naczyniach obwodowych oraz poprawę funkcji mięśni szkieletowych poprzez zwiększenie liczby włókien mięśniowych utleniających się oraz zmniejszenie zaniku mięśni [20]. Pandey i wsp. w przeprowadzonych badaniach opisali wpływ treningu wysiłkowego na jakość życia oraz funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory. Z analizy wynika, że pacjenci z HFpEF poprawili swoją jakość życia, jednak nie zaobserwowano istotnych zmian w funkcji skurczowej i rozkurczowej po włączeniu treningu [21].

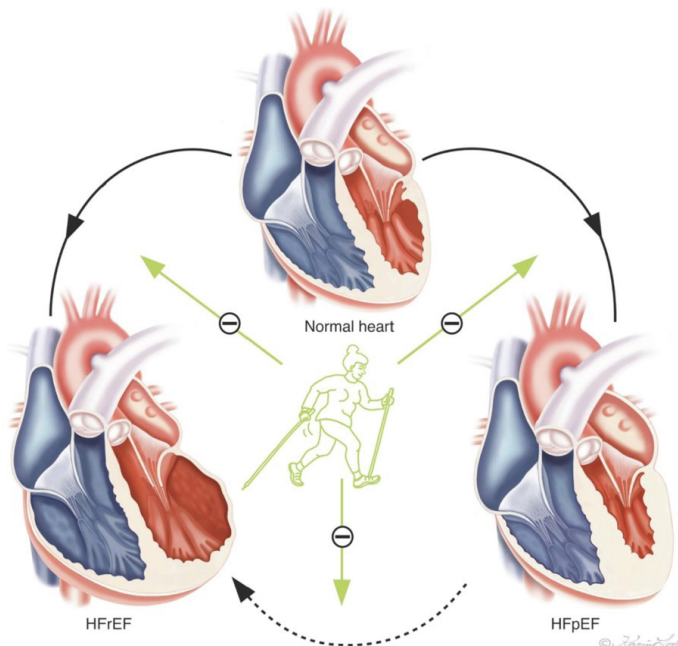
Zmiany, jakie towarzyszą włączeniu treningu oporowego u osób z niewydolnością serca

Z badań przeprowadzonych na pacjentach cierpiących na przewlekłą niewydolność serca, u których włączono trening oporowy wynika, że wydłuża on dystans pokonywanego marszu 6-minutowego. Nie niesie on ze sobą jednak innych korzyści dotyczących czynności serca czy też wydolności wysiłkowej.

Nie poprawia on również jakości życia oraz nie zwiększa maksymalnego zużycia tlenu [22]. Morris i wsp. zasugerowali jednak przeciwne wnioski, gdyż na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że trening oporowy jest bardzo korzystny dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i poprawia szczytowy pułap tlenowy. Ponadto wykazano, że częściowo przywraca prawidłowy profil włókien mięśniowych oraz zmniejsza stan zapalny. Dodatkowo poprawa szczytowego zużycia tlenu spowodowała poprawienie rokowań oraz pozytywny wpływ na wykonywane codziennie czynności [25].

Znaczenie aktywności fizycznej u osób z niewydolnością serca

Regularna aktywność fizyczna koreluje z pozytywnymi skutkami zdrowotnymi oraz wpływa na wiele czynników ryzyka zachorowania na niewydolność serca oraz chorobę wieńcową [31]. Jednakże pomimo tego, że jest ona uznawana jako istotna część leczenia i rehabilitacji pacjentów to musi być ona dobrana indywidualnie [16]. Zgodnie z ostatnimi wytycznymi ESC dotyczącymi kardiologii sportowej u niektórych pacjentów można nawet ograniczyć aktywność sportową, co jest zobrazowane na rycinie 1 [32, 33]. Inną formą aktywności fizycznej



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono wpływ aktywności fizycznej oraz sprawności fizycznej na rozwój niewydolności serca. Rycina autorstwa Karin Lodin [32]

u osób z niewydolnością serca jest trening mięśni obwodowych, który można zastosować w początkowej fazie rehabilitacji u pacjentów z niską tolerancją wysiłku, a w miarę wzrostu do jego adaptacji można przechodzić na trening, który będzie obejmował protokoły treningu aerobowego oraz siłowego [32, 34]. Warto również przyrzeć się treningowi oddechowemu, który powoduje obciążenie mięśni wdechowych, a następnie można uzyskać efekt wzmocnienia. Wykazał on pozytywny wpływ na maksymalne ciśnienie wdechowe, dystans chodzenia oraz duszność u pacjentów cierpiących na niewydolność serca [35, 36].

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę całościowy wpływ treningu na zdrowie człowieka, można uznać, że przynosi on, w dużej mierze korzyści dla organizmu. Efekty nie zawsze są spektakularne i nie zawsze pojawiają się szybko, lecz oceniając wyniki długodystansowo można zauważyć dużo lepsze rokowanie dla chorego z niejednokrotnie poprawioną wydolnością wysiłkową oraz z ułatwieniem czynności dnia codziennego. Rodzajów treningu jest wiele, jednakże najlepszym rozwiązaniem pozostaje indywidualny dobór oraz czas trwania aktywności.

Referencje

- [1] Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, et al. Effect of High-Intensity Interval Training, Moderate Continuous Training, or Guideline-Based Physical Activity Advice on Peak Oxygen Consumption in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(6):542-551. doi:10.1001/jama.2020.26812
- [2] Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, et al. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(17):2209-2225. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.072
- [3] Sachdev V, Sharma K, Keteyian SJ, et al. Supervised Exercise Training for Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2023;147(16):e699-e715. doi:10.1161/CIR.0000000000001122

- [4] Marques-Sule E, Deka P, Almenar L, Pathak D, López-Vilella R, Klompstra L. Physical Activity Readiness in Patients with Heart Failure. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):16332. Published 2022 Dec 6. doi:10.3390/ijerph192316332
- [5] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44]. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
- [6] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.025
- [7] Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):347-357. doi:10.1093/eurjhf/hfr017
- [8] Arena R, Myers J, Williams MA, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;116(3):329-343. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.184461
- [9] Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J*. 2018;39(14):1144-1161. doi:10.1093/eurheartj/ehw180
- [10] Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value?. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1618-1636. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.012

- [11] Haykowsky M, Brubaker P, Kitzman D. Role of physical training in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2012 Jun;9(2):101-6. doi: 10.1007/s11897-012-0087-7. PMID: 22430146; PMCID: PMC4415355.
- [12] Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(11):845-854. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.077
- [13] Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):776-785. doi:10.1093/eurjhf/hft026
- [14] Borlaug BA. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J.* 2014;78(1):20-32. doi:10.1253/circj.cj-13-1103
- [15] Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Kotsia A, Michalis LK, Naka KK. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019;13:1753944719870084. doi:10.1177/1753944719870084
- [16] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [published correction appears in *Eur Heart J.* 2016 Dec 30;:]. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
- [17] Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, et al. Effect of High-Intensity Interval Training, Moderate Continuous Training, or Guideline-Based Physical Activity Advice on Peak Oxygen Consumption in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(6):542-551. doi:10.1001/jama.2020.26812
- [18] Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2019;24(4):535-547. doi:10.1007/s10741-019-09774-5

- [19] Amjad A, Brubaker PH, Upadhya B. Exercise training for prevention and treatment of older adults with heart failure with preserved ejection fraction. *Exp Gerontol.* 2021;155:111559. doi:10.1016/j.exger.2021.111559
- [20] Sachdev V, Sharma K, Keteyian SJ, et al. Supervised Exercise Training for Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(15):1524-1542. doi:10.1016/j.jacc.2023.02.012
- [21] Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1):33-40. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615
- [22] Hwang CL, Chien CL, Wu YT. Resistance training increases 6-minute walk distance in people with chronic heart failure: a systematic review. *J Physiother.* 2010;56(2):87-96. doi:10.1016/s1836-9553(10)70038-2
- [23] Anagnostakou V, Chatzimichail K, Dimopoulos S, et al. Effects of interval cycle training with or without strength training on vascular reactivity in heart failure patients. *J Card Fail.* 2011;17(7):585-591. doi:10.1016/j.cardfail.2011.02.009
- [24] Wang C, Xing J, Zhao B, et al. The Effects of High-Intensity Interval Training on Exercise Capacity and Prognosis in Heart Failure and Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther.* 2022;2022:4273809. Published 2022 Jun 9. doi:10.1155/2022/4273809
- [25] Morris BA, Sinaei R, Smart NA. Resistance is not futile: a systematic review of the benefits, mechanisms and safety of resistance training in people with heart failure. *Heart Fail Rev.* Published online April 15, 2024. doi:10.1007/s10741-024-10402-0
- [26] Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(5):305-313. doi:10.1056/NEJMoa020245
- [27] Kenchaiah S, Sesso HD, Gaziano JM. Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men. *Circulation.* 2009;119(1):44-52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.807289

- [28] Pandey A, Patel KV, Vaduganathan M, et al. Physical Activity, Fitness, and Obesity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6(12):975-982. doi:10.1016/j.jchf.2018.09.006
- [29] Brubaker PH, Nicklas BJ, Houston DK, et al. A Randomized, Controlled Trial of Resistance Training Added to Caloric Restriction Plus Aerobic Exercise Training in Obese Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2023;16(2):e010161. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010161
- [30] Malandish A, Gulati M. The impacts of exercise interventions on inflammaging markers in overweight/obesity patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2023;47:101234. Published 2023 Jun 27. doi:10.1016/j.ijcha.2023.101234
- [31] Mora S, Redberg RF, Sharrett AR, Blumenthal RS. Enhanced risk assessment in asymptomatic individuals with exercise testing and Framingham risk scores. *Circulation.* 2005;112(11):1566-1572. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542993
- [32] Lindgren M, Börjesson M. The importance of physical activity and cardiorespiratory fitness for patients with heart failure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;176:108833. doi:10.1016/j.diabres.2021.108833
- [33] Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease [published correction appears in *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):548-549]. *Eur Heart J.* 2021;42(1):17-96. doi:10.1093/eurheartj/ehaa605
- [34] Cider A, Tygesson H, Hedberg M, Seligman L, Wennerblom B, Sunnerhagen KS. Peripheral muscle training in patients with clinical signs of heart failure. *Scand J Rehabil Med.* 1997;29(2):121-127.
- [35] Gomes Neto M, Ferrari F, Helal L, Lopes AA, Carvalho VO, Stein R. The impact of high-intensity inspiratory muscle training on exercise capacity and inspiratory muscle strength in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2018;32(11):1482-1492. doi:10.1177/0269215518784345

- [36] Sadek Z, Salami A, Joumaa WH, Awada C, Ahmaidi S, Ramadan W. Best mode of inspiratory muscle training in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(16):1691-1701. doi:10.1177/2047487318792315

TERAPEUTYCZNA ROLA POLIPEPTYDU AKTYWUJĄCEGO CYKLAZĘ ADENYLANOWĄ PRZYSADKI MÓZGOWEJ (PACAP) W CHOROBAH ZWIĄZANYCH Z WIEKIEM

Alicja Pluta¹, Adam Mitrega², Michał Bielówka²,
Kinga Kwiatkowska³, Jakub Staniszewski³, Aleksandra Woław³

1. Collegium Medicum im. dr. Władysława Biegańskiego
Uniwersytetu Jana Długosza w Częstochowie
2. Studenckie Koło Naukowe Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji
przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
3. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Starzenie się społeczeństwa stawia wiele wyzwań, również tych ukierunkowanych w opiekę medyczną. Choroby neurodegeneracyjne, choroby układu mięśniowo-szkieletowego, a także zaburzenia naczyniowe i zespół stresu pourazowego, przewlekłe zapalenie wątroby lub zespół nerzycowy to jedynie część dysfunkcji, które towarzyszą osobom starszym. Wiele terapii dotyczących chorób związanych z wiekiem staje się niewystarczająca, wymusza to niejako potrzebę opracowania nowych metod leczniczych. Potencjalną alternatywą dla obecnych form terapeutycznych może być zastosowanie Polipeptydu aktywnego cyklazę adenylnową przysadki mózgowej (PACAP), czyli neuropeptydu działającego przeciwapoptotycznie, przeciwzapalnie i przeciwutleniająco m.in. na komórki układu nerwowego. Białko to posiada dwie izoformy: PACAP38 i PACAP27, składające się odpowiednio z 38 i 27 aminokwasów. U większości ludzi przeważa dłuższa forma peptydu. PACAP odgrywa kluczową rolę w rozwoju i jest istotnym elementem występującym w mózgu embrionalnym na początku neurogenezy, a jego ochronne działanie obejmuje nie tylko neurony, ale także komórki gładkie, w tym komórki Schwanna. Stężenie PACAP w płynach ustrojowych spada w różnych stanach patologicznych, związanych z zaawansowanym starzeniem tkanek, gdyż jego działanie promuje wzrost i różnicowanie komórek. Najnowsze badania nad peptydem skupiają się na jego kluczowej roli w terapii chorób neurodegeneracyjnych oraz zastosowaniu donosowego (IN) podawania PACAP jako alternatywnej drogi ukierunkowanej bezpośrednio na mózg. Takie dostarczanie terapeutyka umożliwia, dostanie się peptydu bezpośrednio do docelowego obszaru, omijając tym samym krążenie ogólnoustrojowe, co ma kluczowe znaczenie w skuteczności leczenia,

ponieważ peptyd ten ulega szybkiemu rozpadowi we krwi. W przyszłości PACAP może stać się ważnym elementem terapeutycznym chorób związanych z wiekiem. Konieczne są jednak dalsze badania w celu ustalenia, czy działanie ochronne PACAP testowane w różnych modelach mysich jest równie skuteczne w przypadku uszkodzenia nerwów u ludzi. W niniejszym artykule przedstawiam przegląd znanych informacji dotyczących chorób wieku podeszłego, obecnych metod ich leczenia oraz przede wszystkim innowacyjnej drogi terapii z wykorzystaniem PACAP.

Słowa kluczowe: choroby wieku podeszłego, neuroprotekcja, PACAP, starzenie się organizmu, terapia donosowa

Abstract: An aging population poses many challenges, including those related to medical care. Neurodegenerative diseases, diseases of the musculoskeletal system, as well as vascular disorders and post-traumatic stress disorder, chronic hepatitis or nephrotic syndrome are only some of the dysfunctions that accompany older people. Many therapies for age-related diseases become insufficient, which necessitates the development of new therapeutic methods. A potential alternative for current therapeutic forms, it may be the use of an Activating Polypeptide pituitary adenylate cyclase (PACAP), a neuropeptide with anti-apoptotic, anti-inflammatory and antioxidant properties, among others on cells of the nervous system. This protein has two isoforms: PACAP38 and PACAP27, consisting of 38 and 27 amino acids, respectively. In most people, the longer form of the peptide predominates. PACAP plays a key role in development and is an important element present in the embryonic brain at the beginning of neurogenesis, and its protective effects extend not only to neurons but also to glial cells, including Schwann cells. The concentration of PACAP in body fluids decreases in various pathological conditions associated with advanced tissue aging, as its action promotes cell growth and differentiation. Recent research on the peptide focuses on its key role in the treatment of neurodegenerative diseases and the use of intranasal (IN) PACAP administration as an alternative route directly targeting the brain. This delivery of the therapeutic drug allows the peptide to reach the target area directly, thereby bypassing the systemic circulation, which is crucial for the effectiveness of the treatment because the peptide is rapidly degraded in the blood. In the future, PACAP may become an important therapeutic element for age-related diseases. However, further research is needed to determine whether the protective effects of PACAP tested in various mouse models are equally effective against nerve damage in humans. In this article, I present an overview of known information about elderly diseases, current methods of their treatment and, above all, an innovative method of therapy using PACAP.

Key words: diseases of old age, neuroprotection, PACAP, aging of the body, intranasal therapy

Wstęp

Globalne starzenie się społeczeństwa i jego następstwa zdrowotne

Zjawisko rosnącej liczby starzejących się populacji na świecie jest prawdopodobnie najważniejszym wyzwaniem gospodarczym, zdrowotnym i społecznym, przed jakim stoimy obecnie. Najnowsze tendencje demograficzne wskazują, że liczba osób w starszym wieku będzie w dalszym ciągu dramatycznie rosła [1]. W związku z poprawą jakości życia jego długość wzrosła nawet dwukrotnie

w większości krajów rozwiniętych. Zjawisko to jest również spowodowane ciągłym rozwojem różnorodnych dziedzin medycyny. Sytuacja ta wpływa także na zwiększone obciążenie chorobami przewlekłymi związanymi z wiekiem. Są to między innymi choroby układu krążenia, choroby nerek, osteoporoza, sarkopenia, zaburzenia metaboliczne, zwłóknienia płuc oraz przede wszystkim choroby neurodegeneracyjne: choroby otępienne wieku starczego, w tym Alzheimer i demencja, a także choroba Parkinsona, czyli zwyrodnieniowa choroba ośrodkowego układu nerwowego. Stanowią one dla pacjentów ogromną barierę społeczno-ekonomiczną. Dostosowanie się do zmian demograficznych wymaga udoskonalenia opieki zdrowotnej. Należy zaspokoić potrzeby profilaktycznej i doraźnej pomocy medycznej populacji osób starszych [2]. Obecne metody leczenia chorób związanych z wiekiem stają się niewystarczające, a pragnienie opracowania skuteczniejszych terapii ciągle rośnie. W związku z tym cel ten jest priorytetowym punktem zainteresowania środowiska medycznego.

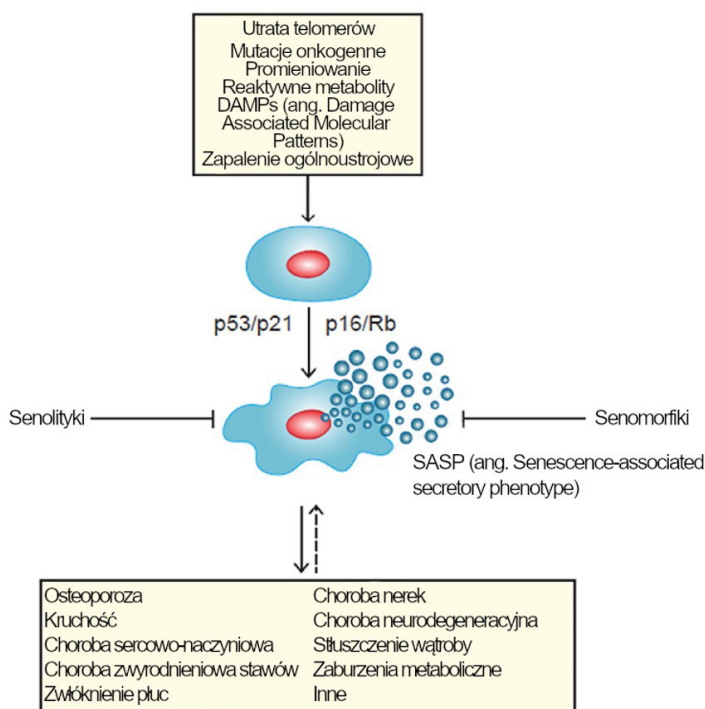
Tabela 1. Prognozowana liczba ludności rezydującej ogółem (w mln) oraz według wybranych grup wieku w poszczególnych latach, [3]

	2025	2030	2035	2040	2045	2050	2055	2060
Ludność rezydująca	37,4	36,6	35,9	35,3	34,7	34,2	33,6	32,9
w tym								
ludność w wieku 65 lat i więcej	7,8	8,1	8,2	8,5	9,0	9,6	9,9	9,9
ludność w wieku 80 lat i więcej	1,6	2,1	2,7	3,0	3,0	2,9	3,1	3,5
kobiety w wieku 15-49 lat	8,4	7,9	7,4	6,9	6,6	6,4	6,3	6,1

Przyczyny chorób wieku podeszłego

Główne przyczyny chorób wieku starczego wynikają z nieodwracalnych procesów hamujących proliferację komórek, które są spowodowane różnorodnymi uszkodzeniami [4]. Te dysfunkcje obejmują m.in. nieprawidłowości w DNA (utrata telomerów, mutacje, aktywność promieniowania), a także działanie metabolitów (np. reaktywnych formy tlenu, ceramidów, wysokiego poziomu glukozy i kwasów tłuszczowych) oraz stres proteotoksyczny (reakcje białkowe, agregacja białek, zwiększona regulacja mTOR, czyli kinazy białkowej treoninowo-serynowej) [5]. Starzenie się komórek może wywoływać również korzystne rezultaty, gdyż zmniejsza ryzyko transformacji nowotworowych poprzez zahamowanie ich

wzrostu (sprawność i produktywność reprodukcyjna) [6]. Zatrzymanie rozwoju po aktywacji programu starzenia komórkowego osiąga się poprzez aktywację inhibitorów kinaz zależnych od cyklin, w tym białek p16 Ink4a i p21 Cip1, które powodują przerwanie cyklu komórkowego w celu zatrzymania proliferacji komórek nowotworowych [7]. Akumulacja starzejących się komórek w organizmie, zarówno w naturalny sposób jak i wskutek przyspieszonego starzenia, staje się jednak podłożem dla różnych chorób związanych z wiekiem. To zjawisko wynika prawdopodobnie z nieskutecznego usuwania starszych komórek przez układ odpornościowy osób w podeszłym wieku oraz oporności tych komórek na apoptozę [8]. Ryzyko rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona i Alzheimer, znacząco wzrasta wraz z wiekiem. Starzejące się neurony mogą być głównym czynnikiem powodującym zaburzenia poznawcze. Jedną z charakterystycznych cech chorób neurodegeneracyjnych, takich jak Alzheimer, jest odkładanie się i akumulacja białka tau, które formuje cytoskielet komórek nerwowych, odpowiada za prawidłową strukturę i funkcje aksonu oraz uczestniczy w regulacji podziału komórkowego i apoptozy [9, 10, 11].



Rycina 1. Starzejące się komórki i ich fenotyp wydzielniczy przyczynia się do pośredniczenia w osteoporozie, słabości, chorobach sercowo-naczyniowych, chorobie zwyrodnieniowej stawów, zwłóknieniu płuc, chorobach nerek, chorobach neurodegeneracyjnych, stłuszczeniu wątroby i dysfunkcjach metabolicznych, [12]

Wybrane choroby wieku starczego - krótka charakterystyka

Choroby neurodegeneracyjne

Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera (AD) to schorzenie o charakterze neurodegeneracyjnym, które prowadzi do stopniowego upośledzenia funkcji poznawczych, takich jak pamięć, myślenie, orientacja, zdolność liczenia, czy ocena sytuacji. Objawy te postępują powoli. Przebieg kliniczny otępienia możemy podzielić na 3 fazy: otępienie łagodne, średnio zaawansowane i bardzo zaawansowane. Szczegółowy opis przebiegu klinicznego zawiera skala GDS (*ang. Global Deterioration Scale*), która określa również stopień zaawansowania AD (*ang. Alzheimer Diseases*) [13]. W chorobie Alzheimera dochodzi do odkładania się złogów białka amyloidowego (β -amyloidu) w postaci blaszek amyloidowych w korze mózgowej, co prowadzi do zwyrodnienia włóknikowego neuronów (NFTs). Białko prekursora amyloidu- β (oznaczane jako APP) jest częścią błony komórkowej neuronów. W normalnych warunkach pełni ono funkcje neuroprotektcyjne i neurotroficzne, a także uczestniczy w transporcie aksonalnym. Jednak w procesie choroby dochodzi do nieprawidłowych przemian, w wyniku których APP jest rozszczepiane przez β - i γ -sekreazy na nierozpuszczalne formy β -amyloidu. Odkładają się one wewnątrz i na zewnątrz komórek mózgowych, tworząc tzw. blaszki starcze. To zjawisko prowadzi do hiperfosforylacji białka tau, które jest związane z mikrotubulami i wpływa na ich stabilność [14]. Jedną z metod terapii jest farmakologiczne blokowanie enzymów cholinesteraz, które utrzymuje prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego poprzez zachowanie odpowiedniego poziomu acetylocholin w przestrzeni międzykomórkowej i łagodzą objawy choroby. Dochodzi do podtrzymania funkcji układu cholinergicznego (przywspółczulnego) [15]. Donepezyl, riwastygmina i galantamina to leki, które są porównywalnie skuteczne w redukcji deficytów poznawczych, behawioralnych i funkcjonowania, szczególnie we wczesnym stadium choroby [16].

Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona jest postępującym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego. Objawia się klinicznie spowolnieniem ruchowym, sztywnością mięśni i drżeniem spoczynkowym. Są to następstwa zaniku komórek istoty czarnej

śródmózgowia oraz innych neuronów [17]. Dysfunkcja ta prowadzi do utraty czynności neuronów w wyniku odkładania się w nich patologicznego białka o nazwie alfa-synukleina. Te zmiany są oznaczane jako ciała Lewy'ego i stanowią charakterystyczny marker tej choroby [18]. Objawy choroby Parkinsona związane są głównie z zaburzeniami ruchowymi, ale coraz częściej zwraca się uwagę na inne, poza ruchowe symptomy, takie jak depresja, lęk, apatia, problemy ze snem, trudności w oddawaniu moczu oraz nadmierne ślinienie [19]. Współczesne podejście do leczenia choroby Parkinsona obejmuje różne metody, w tym farmakoterapię, rehabilitację oraz zabiegi operacyjne. Kluczowym celem jest przywrócenie prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego, który jest zaburzony przez niedobór dopaminy. Leki, takie jak lewodopa i agoniści dopaminy, pomagają wyrównać ten deficyt [20]. Lewodopa, stosowana w połączeniu z karbidopą lub benserazydem, jest najskuteczniejszą terapią kontrolującą objawy ruchowe u pacjentów z chorobą Parkinsona. Leczenie należy wprowadzić od rozpoznania pierwszych objawów choroby. Pozwala ono na przywrócenie fizjologicznego stanu funkcjonowania pętli podkorowo-korowych mózgowia, które zostały naruszone przez niedobór neuroprzekaznika [21].

Choroby układu krążenia

Udary mózgu

Udar to nagłe uszkodzenie tkanki nerwowej mózgu, wynikające z niedoboru tlenu [22]. Główne przyczyny tej nieprawidłowości to pęknięcia lub niedrożności naczyń krwionośnych [23]. Istnieją dwa główne rodzaje udaru: udar niedokrwienny i udar krwotoczny [24]. W pierwszym przypadku niedobór krwi i tlenu w obszarze mózgu jest spowodowany zakrzepami lub zatorami w naczyniach. Objawy rozwijają się stopniowo i mogą obejmować problemy z pamięcią, świadomością, koncentracją oraz osłabienie kończyn. Przy drugim rodzaju udaru dochodzi do pęknięcia naczyń krwionośnych, co prowadzi do wylewu krwi wewnątrz lub wokół mózgu. Symptomy mogą być bardziej nagłe, manifestujące się zaburzeniami widzenia, trudnościami w poruszaniu się oraz bólami głowy [25]. Podczas rozpoznania udaru musimy zwrócić uwagę na asymetrię twarzy, utraty równowagi i koordynacji, zaburzenia widzenia, trudności w postrzeganiu kolorów, problemy z porozumiewaniem się oraz nudności i wymioty [26, 27]. W przypadku udaru ważne jest, aby jak najszybciej przywrócić przepływ krwi do mózgu. Terapia może obejmować stosowanie leków trombolitycznych, takich

jak tkankowy aktywator plazminogenu (tPA), który rozbija skrzepy, blokujące przepływ krwi do mózgu. Bardziej inwazyjną procedurą medyczną jest zabieg chirurgiczny - trombektomia, czyli usunięcie skrzepu z naczynia krwionośnego, wykorzystując do tego angioplastykę i stentowanie. Częstymi procedurami są terapie wspomagające powrót do zdrowia. Zalicza się do nich natlenianie, korygowanie nadciśnienia, modulacja temperatury, wczesna rehabilitacja, odpowiednie odżywianie, kontrolowanie glikemii oraz obrzęku mózgu [28].

Niewydolność serca

Niewydolność serca - HF (*ang. heart failure*) to stan, w którym narząd nie jest w stanie dostarczyć wystarczającej ilości krwi do tkanek i organów. Jest to końcowy, zespolony etap wielu chorób sercowo-naczyniowych [29]. Przyczyny niewydolności serca mogą obejmować utratę masy mięśniowej i pierwotne upośledzenie kurczliwości mięśnia sercowego (np. w przebiegu choroby wieńcowej lub kardiomiopatii rozstrzeniowej), zapalenie mięśnia sercowego, zmiany metaboliczne, układowe lub toksyczne, przeciążenie objętościowe i ciśnieniowe komór serca (w wyniku nadciśnienia tętniczego oraz wrodzonych lub nabytych wad serca), a także utrudnienie rozkurczu na skutek chorób osierdzia (np. w kardiomiopatii przerostowej) [30]. Niewydolność serca jest szczególnym upośledzeniem napełniania komór lub wyrzutu krwi. Jeśli w wyniku uszkodzenia narząd jest niezdolny do przepompowywania aktualnego zapotrzebowania na krew, możemy rozpoznać niewydolność [31]. Typowe objawy tego zaburzenia, które występują jako pierwsze to duszności, zmęczenie oraz znużenie. Często pacjentom towarzyszy łatwe męczenie się, które nie ustaje po odpoczynku. Dysfunkcja ta jest spowodowana niedostatecznym zaopatrzeniem w tlen i składniki odżywcze tkanek. Stąd w przypadku niewydolności serca możemy również obserwować zawroty głowy, trudności z koncentracją, pamięcią i kojarzeniem oraz senność [32]. Leczenie może obejmować działanie farmakologiczne. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), beta-adrenolityki oraz antagoniści aldosteronu są skutecznymi terapeutykami poprawiającymi stan zdrowia u pacjentów z niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową. Do złagodzenia objawów często stosuje się diuretyki i digoksynę [33].

Choroby przewodu pokarmowego

Proces starzenia wpływa na funkcjonowanie przewodu pokarmowego i wiąże się z pogorszeniem jego czynności. Częstymi problemami pojawiającymi się u osób starszych są stany zapalne, cukrzyca, zatrucia oraz zmiany nowotworowe [34]. W podeszłym wieku często występuje przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, które prowadzi do zmniejszenia wydzielania kwasu solnego i produkcji czynnika wewnętrznego. Całkowity zanik błony śluzowej może skutkować niedokrwistością megaloblastyczną, a utrata komórek okładzinowych powoduje ograniczenia wchłaniania wapnia z pokarmów [35]. Wraz z wiekiem dochodzi także do wystąpienia zmian miażdżycowych, w skutek których możemy obserwować upośledzenie mikrokrążenia śluzówkowego, co niekorzystnie wpływa na czynniki ochronne układu trawiennego. Zaburzenia wchłaniania jelitowego również stanowią problem u starszych pacjentów [36]. Wątroba także ulega zmianom inwolucyjnym, które obniżają jej zdolność do regeneracji. Zmniejsza się wątrobowy przepływ krwi, co wpływa na funkcjonowanie szlaków metabolicznych. Zwalniają procesy oksydacji, hydrolizy i redukcji, powoduje to spowolnienie metabolizmu [37]. Gastroenterolodzy często spotykają starszych pacjentów z problemami dysfagii, anoreksji, niestrawności, zaburzenia czynności okrężnicy, zaparc lub nietrzymanie stolca [38]. Leczenie jest dostosowane do konkretnego przypadku i problemu. Terapia może skupiać się na zastosowaniu kuracji objawowej, farmakologicznej lub operacyjnej.

Choroby nerek

Proces starzenia się nerek prowadzi do nieodwracalnych zmian strukturalnych i zaburzeń czynnościowych. W miarę upływu lat w obrębie nerek zachodzą liczne zmiany. Należą do nich różnej genezy redukcje liczby czynnych nefronów (częściowe zmniejszenie liczby funkcjonujących nefronów, spadek ich masy), a także kompensacyjne przerosty pozostałych nefronów (nefrony stają się bardziej obciążone, przerastają, aby zrekompensować utracone funkcje), włóknienia naczyń w części korowej nerki (dotyczy to zarówno naczyń doprowadzających, jak i odprowadzających), spadek nerkowego przepływu krwi (współlistniejące ze wzrostem frakcji filtracyjnej i oporu naczyniowego), uszkodzenia nerek, amyloidozy nerek i inne patologie (mogą wynikać z działania nefrotoksycznych substancji, takich jak antybiotyki czy środki kontrastowe) [39, 40, 41, 42]. Objawy kliniczne przewlekłej niewydolności nerek obejmują wielomocz oraz niewielki

wzrost stężenia kreatyniny w surowicy [43]. Rzadziej występują symptomy obejmujące krwiomocz (pianisty mocz), moczenie nocne, zmniejszoną ilość wydalanego moczu czy ból w boku. W zaawansowanym stadium pacjenci mogą odczuwać zmęczenie, brak apetytu, nudności, wymioty, metaliczny posmak, utratę masy ciała, świąd, zmiany natury psychicznej, duszność lub obrzęki obwodowe [44]. Często choroba jest diagnozowana na podstawie rutynowych badań przesiewowych. Leczenie przewlekłej niewydolności nerek u osób starszych nie różni się znacząco od ogólnych zasad, choć indywidualne podejście jest niezwykle istotne. W przypadku zaawansowanej niewydolności stosuje się dializy. Optymalne postępowanie w przewlekłej chorobie nerek obejmuje zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego (statyny oraz kontrola ciśnienia krwi), leczenie albuminurii (inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę lub blokery receptora angiotensyny II), unikanie potencjalnych nefrotoksyn (niesteroidowe leki przeciwzapalne) oraz dostosowanie dawkowania leków (wielu antybiotyków i doustnych środków hipoglikemizujących) [45].

Choroby układu mięśniowo-szkieletowego

Zmniejszenie wytwarzania hormonów (np. testosteronu) wpływa na zmiany czynnościowe i funkcjonalne w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego. Dochodzi do spadku masy mięśni szkieletowych, ich objętości i siły. Jednocześnie obserwujemy utratę gęstości kości, ich zmineralizowania oraz wytrzymałości [46]. Najbardziej powszechnymi zaburzeniami związanymi z układem ruchu u osób starszych są zwyrodnienia stawów (artroza), związane z postępującym procesem niszczenia chrząstki stawowej, a także osteoporoza, która wynika z ubytku masy kostnej, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), będące chorobą autoimmunologiczną, zespół cieśni nadgarstka spowodowany uciskiem nerwu ośrodkowego w kanale nadgarstka oraz zapalenie ścięgien, wynikające z nadmiernego ich obciążenia [47]. Pacjenci dotknięci tymi chorobami skarżą się na ból, sztywność, ograniczoną ruchomość stawów, trzeszczenie podczas ruchu, częste złamania, utratę wzrostu, obrzęk, mrowienie oraz osłabienie [48]. Fizjoterapia, leki przeciwbólowe i przeciwzapalne, ćwiczenia wzmacniające mięśnie, a w zaawansowanych przypadkach operacje stawów to część strategii wykorzystywanych w leczeniu chorób układu mięśniowo-szkieletowego. Suplementacja witaminy D i wapnia, aktywność fizyczna, a także unikanie przeciążenia pozytywnie wpływa na niwelację negatywnych skutków wyżej wymienionych zaburzeń. Odpowiednia

dieta i ewentualnie terapia hormonalna mogą pomóc w zachowaniu sprawności mięśniowo-szkieletowej [49].

Choroby związane z wiekiem, a PACAP

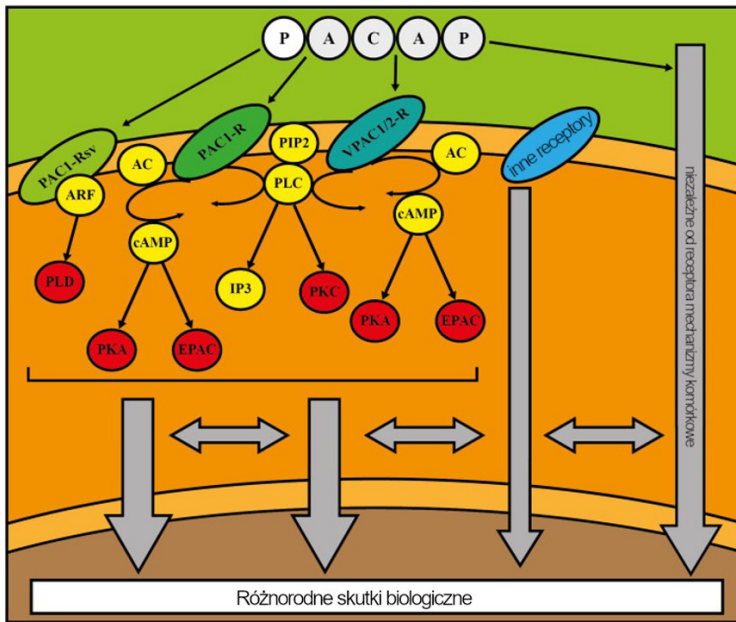
PACAP

PACAP to neuropeptyd występujący w podwzgórzu, który został odkryty w 1989 roku. Przez trzy dekady od tego wydarzenia zidentyfikowano wiele funkcji tego białka, a niektóre z tych efektów znajdują zastosowanie w terapii różnych chorób [50]. Neuropeptydy są powszechnymi cząsteczkami sygnalizacyjnymi w układzie nerwowym. Pełnią rolę neuroprzekaźników, neuromodulatorów lub hormonów [51]. Mogą wpływać na wiele różnych procesów jednocześnie. Ich działanie jest szczególnie widoczne w stanach patofizjologicznych, w uszkodzeniach tkanek lub sytuacjach stresowych, gdzie są związane z plastycznością komórkową i chronią przed szkodliwymi bodźcami. PACAP stanowi wysoce skuteczny peptyd cytoprotekcyjny, który zapewnia endogenną ochronę przed różnymi czynnikami szkodliwymi. Neuropeptyd ten działa przeciwapoptotycznie, przeciwzapalnie i przeciwtleniająco. Ostatnie badania sugerują, że zaburzenia jego aktywności mogą odgrywać istotną rolę w dysfunkcjach wywołanych procesem starzenia tkanek [52]. Zauważono znaczące zmiany poziomu stężenia PACAP w płynach ustrojowych w różnych stanach patologicznych związanych z zaawansowanym wiekiem. Dotyczą one chorób neurodegeneracyjnych oraz chorób układu mięśniowo-szkieletowego, a także innych powszechnych dysfunkcji, występujących u osób starszych, takich jak zaburzenia naczyniowe i zespół stresu pourazowego, przewlekłe zapalenie wątroby lub zespół nerczycowy [53].

Receptory PACAP

Białko to ma dwie funkcjonalne izoformy: PACAP38 i PACAP27 [54, 55]. Cząsteczka prekursorowa PACAP ulega alternatywnej obróbce endoproteolitycznej w celu wytworzenia tych dwóch biologicznie aktywnych peptydów [56]. Oba białka wydają się być równie skuteczne w sygnalizacji swoich pokrewnych receptorów, sprzężonych z białkiem G [57]. Wyróżniamy trzy główne grupy receptorów: PAC1 oraz VPAC1 i VPAC2. Pierwszy receptor jest selektywny w stosunku do peptydów PACAP i występuje m.in. w makrofagach. Działa poprzez cyklazę adenylogową i system fosfolipazy C. Receptory VPAC wiążą zarówno VIP,

jak i PACAP z prawie równym powinowactwem [58]. Naczynioruchowy peptyd jelitowy (VIP) to cząsteczka o działaniu plejotropowym, wywiera swoją aktywność poprzez specyficzne receptory związane z białkiem adaptorowym. Receptor VPAC1, tak samo jak poprzednik działa poprzez system cykazy adenylowej i występuje m.in. w limfocytach i makrofagach. Receptor VPAC2 działa poprzez ten sam system, ale dodatkowo ma wpływ na kanał chlorkowo-wapniowy. Obecny jest w limfocytach i komórkach zrębu pochodzących ze szpiku kostnego [59]. PACAP działa także w dalszym ciągu szlaków sygnałowych poprzez kinazę białkową A (PKA), kinazę białkową aktywowaną mitogenami (MAPK)



Rycina 2. Schematyczny rysunek możliwych ścieżek sygnalizacyjnych regulowanych przez PACAP (AC = cyklaza adenylozowa, ARF = współczynnik rybozylacji difosforanu adenylozyny, cAMP = cykliczny monofosforan adenylozyny, EPAC = białka wymienne aktywowane przez cAMP, IP3 = trifosforan 1,4,5-inozytolu, PACAP = polipeptyd aktywujący cyklazę adenylozową przysadki mózgowej, PAC1-R = Receptor PACAP typu I, PAC1-Rsv = warianty splicingu receptora PACAP typu I, PIP2 = bisfosforan fosfatydyloinozytolu, PKA = kinaza białkowa A, PKC = kinaza białkowa C, PLC = fosfolipaza C, PLD = fosfolipaza D, VPAC1/2-R = przysadka mózgowia, receptor polipeptydowy typu II aktywujący cyklazę adenylozową 1 lub 2), [63]

oraz trifosforan inozytolu. Ponadto peptyd ten wpływa na uwalnianie jonów wapnia (Ca^{2+}) [60]. Jego funkcje są bardzo różnorodne, odgrywa ważną rolę w rozwoju układu nerwowego i kilku narządów peryferyjnych. Cząstka ta wpływa

również na stany lękowe, radzenie sobie ze stresem, funkcje poznawcze, funkcje endokrynologiczne, wydzielanie i ruchliwość przewodu pokarmowego oraz relaksację naczyń [61]. Skutki fizjologiczne lub farmakologiczne jej działania wynikają z wyrażanych receptorów, typów tkanek lub komórek oraz innych czynników obecnych w środowisku. Ekspresja PACAP oraz aktywacja sygnalizacji PAC1/PACAP zależą również od etapu rozwojowego, rytmu dobowego i występowania szkodliwych bodźców [62].

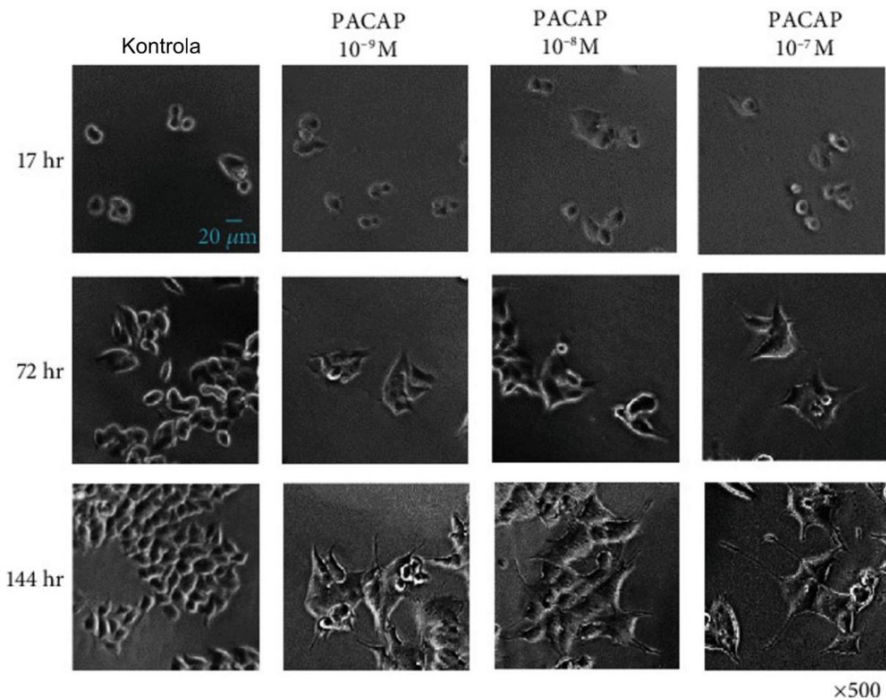
Niedobór PACAP

Niedobór PACAP jest związany ze zwiększoną wrażliwością na różne czynniki stresogenne. Obniżenie stężenia tego peptydu prowadzi do zmian patofizjologicznych związanych z wiekiem, takich jak zintensyfikowana wrażliwość neuronów oraz ich zwyrodnienie, które towarzyszy wzmożonej apoptozie, stresowi oksydacyjnemu i stanowi zapalnemu [64]. Wyraźny spadek PACAP zaobserwowano m.in. w prądkowiu, hipokampie oraz płatach skroniowych i ciemieniowych [65]. Badania wykazały także odstępstwa w receptorach białka podczas starzenia się tkanek [66]. Proces ten wpływa również na zdolność peptydu do przekraczania bariery krew-mózg. Wraz z wiekiem zmienia się nie tylko centralna, ale także obwodowa ekspresja PACAP [67]. Najnowsze badania pokazują, że jego niedobór wpływa na rozwój amyloidozy układuowej, a złogi nieprawidłowego białka mogą znajdować się w przewodzie pokarmowym, nerkach, wątrobie, śledzionie, skórze, tarczycy i tchawicy. Uszkodzeniom tkanek towarzyszą także zaburzenia czynnościowe [68]. Innym możliwym czynnikiem przyczyniającym się do zwiększonej podatności i przyspieszonego starzenia się może być zmniejszony potencjał przeciwutleniający przy braku PACAP. Związany z wiekiem fizjologiczny lub patologiczny spadek endogennych poziomów peptydu może również przyczynić się do zwiększonej podatności na urazy mózgu [69]. Podsumowując niedobór PACAP naśladuje aspekty zmian patofizjologicznych związanych z wiekiem i może stanowić dobry model przedwczesnego starzenia się.

Działanie PACAP

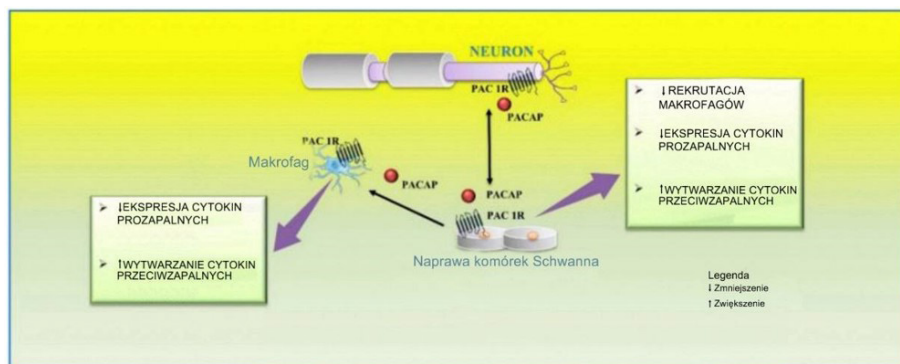
PACAP odgrywa kluczową rolę w rozwoju mózgu i wykazuje szeroką ekspresję w etapie embrionalnym na początku neurogenezy [70]. Podczas transformacji ośrodkowego układu nerwowego peptyd promuje wzrost i różnicowanie komórek, w tym komórek ziarnistych mózdzku, komórek zwojowych korzenia

grzbietowego i neuroblastów korowych [71]. W dojrzałym mózgu PACAP pełni rolę troficzną, przeciwdziałając apoptotycznej śmierci komórek wywołanej różnymi czynnikami [72]. Białko to ma zdolność ograniczania trzech form śmierci części składowych neuronów: apoptozy, martwicy i autofagii [73]. Główna droga sygnalizacji peptydu prowadzi do zmniejszenia czynników proapoptotycznych. PACAP wpływa bezpośrednio na astrocyty, oligodendrocyty i komórki mikrogleju [74]. Jest określany jako czynnik wzrostu w układzie nerwowym. Zarówno endogenny (wytwarzany w organizmie), jak i egzogenny (pozyskiwany z zewnątrz) PACAP wykazuje silne działanie neuro- i cytoprotekcyjne. Peptyd ten ma właściwości przeciwapoptotyczne, przeciwzapalne i przeciwutleniające w bardzo szerokim zakresie tkanek [75]. W kontekście regeneracji neuronów PACAP odgrywa istotną funkcję poprzez zwiększanie swojego wewnątrzpochodnego poziomu w odpowiedzi na wiele szkodliwych bodźców. Ważne jest także ochronne działanie egzogenego PACAP po różnych uszkodzeniach ośrodkowego układu nerwowego. Peptyd aktywujący cyklazę adenylnową przysadki mózgowej sprzyja przeżywaniu i wydłużaniu aksonów defektywnych neuronów. Mierząc stosunek wydłużenia wystającego komórek przy różnych stężeniach PACAP38 w czasie, potwierdzono istotną rolę peptydu w tym procesie [76].



Rycina 3. Zmiany w rozroście neurytów komórek PC12 przy różnych stężeniach PACAP38, [77]

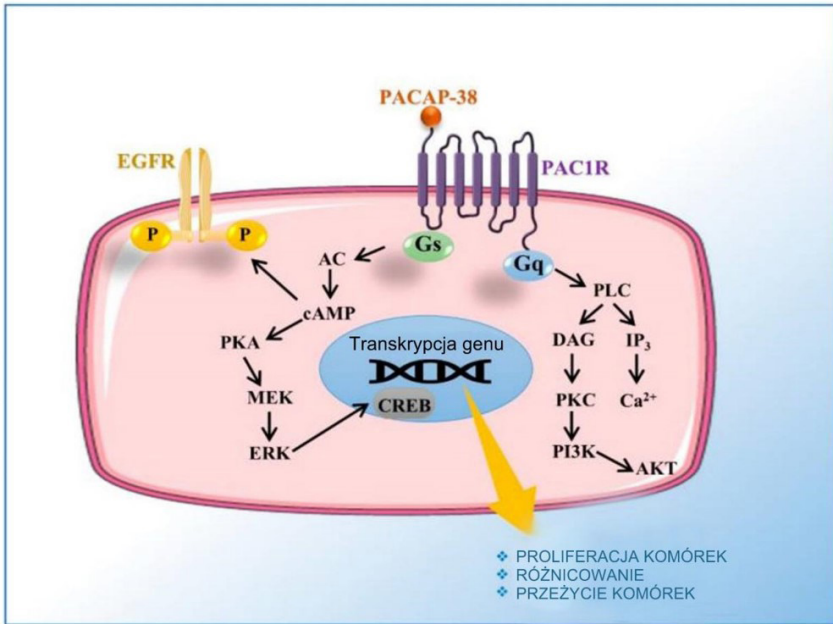
PACAP wywiera działanie neuroprotecyjne nie tylko bezpośrednio, ale także pośrednio poprzez aktywację komórek glejowych [78]. W odpowiedzi na uszkodzenie nerwów obwodowych poziom PACAP znacząco wzrasta zarówno w neuronach czuciowych, jak i ruchowych [79]. Peptyd ten wspomaga naprawę mózgu poprzez stymulację neurogenety, plastyczności synaptycznej i angiogenezy. PACAP to peptyd o działaniu parakrynnym. Odgrywa kluczową rolę w procesie regeneracji nerwów obwodowych. W trakcie przebiegu tego cyklu wpływa na przeżycie neuronów oraz wzrost aksonów, jest to związane ze zwiększoną regulacją jego receptorów. Zgodnie z tym, wykazano wysoki poziom ekspresji receptorów PAC1, VPAC1 i VPAC2 zarówno w komórkach Schwanna, jak i makrofagach. Efekt regeneracyjny wynika zasadniczo ze zdolności PACAP do stymulacji ekspresji genów, takich jak neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego A (VEGFA), białko rusztowania homerowego 1 (HOMER 1), inhibitor wiązania diazepamu (DBI/ACBP) oraz sirtuina 3 [80]. Dodatkowo cząsteczka ta indukuje także procesy mielinizacji, ma działanie przeciwdrobnoustrojowe, zapobiega pęcznieniu komórek i pękaniu błon, wspomaga dojrzewanie oraz morfogenezę kolców dendrytycznych [81, 82].



Rycina 4. Autokryne i/lub parakryne działanie PACAP na odpowiedź zapalną i mielinizację nerwu obwodowego po urazie, [83]

Ochronne działanie PACAP obejmuje nie tylko neurony, ale także komórki glejowe, w tym komórki Schwanna. Zostało to dodatkowo potwierdzone w niedawnym badaniu, które wykazało zwiększoną patologię aksonów i ekspresję markerów aktywacji mikrogleju w następstwie warunkowej delecji receptora PAC1 [84]. Peptyd ten hamuje uwalnianie czynników zapalnych z komórek mikrogleju i wspomaga wydzielanie czynników troficznych z astrocytów podczas miejscowego zapalenia lub zwyrodnienia OUN [85]. Wykazano, że stymulacja PACAP lub

VIP skutecznie zapobiega uwalnianiu tlenku azotu (NO) i cytokin prozapalnych w mikrogleju [86]. Białko to kontroluje proces zapalny poprzez zmniejszenie stężenia różnych czynników prozapalnych, w tym czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF-alfa), białka zapalnego makrofagów-1-alfa (MIP-1-alfa), niektórych interleukin (IL-6, IL-8 i IL-12), receptora końcowych produktów zaawansowanej glikacji (RAGE) i czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [87].



Rycina 5. Mechanizm przekazywania sygnału przez receptor PACAP (AC = cyklaza adenylanowa, cAMP = cykliczny monofosforan adenozy, CREB = białko wiążące element odpowiedzi cAMP, DAG = diacyloglicerol, EGFR = receptor naskórkowego czynnika wzrostu, ERK = kinaza regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym, IP3 = 1,4,5-trifosforan inozytolu, MEK = kinaza białkowa aktywowana mitogenami, PACAP = polipeptyd aktywujący cyklazę adenylanową przysadki mózgowej, PAC1R = receptor PAC1, PI3K = kinaza fosfatydyloinozytolu 3, PLC = fosfolipaza C, PKC = kinaza białkowa C), [88]

Rola PACAP w chorobach związanych z wiekiem

Choroba Alzheimera

Szczegółowa analiza badań wykazała, że poziomy PACAP zostały obniżone w korze śródwęchowej, środkowym zakręcie skroniowym i górnym zakręcie czołowym oraz w pierwotnej korze wzrokowej u pacjentów z chorobą Alzheimera,

zarówno na poziomie mRNA, jak i białek związanych z patologicznymi cechami charakterystycznymi dla tej choroby. Ponadto stężenia tego peptydu u chorych silnie korelowały z wynikami oceny demencji funkcjonalnej [89]. Ilość białka nie tylko jest zmniejszone w chorobie Alzheimera (AD), ale także jego poziom związany jest z ciężkością patologii choroby. Wykazano, że ekspresja PAC1 w górnym zakręcie czołowym była podwyższona w przypadku łagodnych zaburzeń poznawczych spowodowanych AD, ale nie zmieniała się w przypadku choroby bez demencji [90]. Analiza patogenezы zaburzenia potwierdziła, że PACAP był jednym z trzech genów o obniżonej ekspresji, obok neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego i insulinopodobnego czynnika wzrostu. PACAP łągodzi zaburzenia poznawcze wywołane AD poprzez autofagię, wykorzystując sirtuinę3 jako kluczowego mediatora [91].

Choroba Parkinsona

W kontekście choroby Parkinsona (PD) wykazano, że podawanie PACAP działa neuroprotekcynnie i chroni np. przed zwyrodnieniem dopaminergicznym [92]. U chorych wykryto znacząco niższe poziomy peptydu w surowicy w porównaniu do zdrowych grup kontrolnych. Stwierdzono ujemną korelację między stężeniem PACAP a czasem trwania choroby. Występowanie białka w osoczu było mniejsze w podgrupie PD z dysfunkcjami poznawczymi niż w gronie osób z prawidłowymi zachowaniami. Ilości peptydu były także dużo niższe u pacjentów nieleczonych terapią głębokiej stymulacji mózgu (DBS). U osób z PD w wieku powyżej 50 lat w chwili rozpoznania zaobserwowano istotnie zredukowane stężenia PACAP w porównaniu z młodszymi pacjentami [93].

Udary mózgu

Związane z wiekiem zdezorganizowanie szlaków regulowanych przez PACAP może przyczyniać się do zaburzeń naczyń mózgowych. Spadek stężenia peptydu w komórkach śródbłónka naczyń u osób starszych upośledza zdolność do angiogenezy. Wykazano, że ta dysfunkcja może zostać odwrócona przez uzupełnienie PACAP. Okazało się jednak, że nadekspresja polipeptydu w starzejących się komórkach spowodowała aktywność kaspazy, a podobne wyniki uzyskano po zastosowaniu leczenia egzogennym peptydem [94]. Białko to odgrywa więc kluczową rolę w modulowaniu funkcji śródbłónka, angiogenezie i zdrowiu naczyń mózgowych. Wykazuje ono działanie neuroprotekcynne w różnych uszkodzeniach

neuronów, w tym w niedokrwieniu przejściowym, jak i w trwałym niedokrwieniu ogniskowym. Badania ujawniły, że PACAP zmniejsza apoptozę i reakcję zapalną oraz indukuje ochronę neuronów w sposób niezależny od receptora. Dodatkowo, leczenie peptydem było w stanie poprawić deficyty funkcjonalne w modelach zwierzęcych po udarze [95]. U pacjentów z samoistnym (nieurazowym) krwotokiem śródmózgowym stwierdzono wyższe wartości PACAP w osoczu niż w grupie kontrolnej dobranej pod względem wieku i płci. Co więcej, poziomy białka były większe u osób, które nie przeżyły udaru [96].

Niewydolność serca

PACAP ma różnorodne działanie na układ sercowo-naczyniowy, w tym mocny wpływ na rozszerzanie naczyń krwionośnych [97]. Peptyd zwiększa żywotność komórek i zmniejsza apoptozę w kardiomiocytach narażonych na niedokrwienie. Ponadto leczenie PACAP może zmniejszyć częstość śmierci komórek mięśnia sercowego poddanych krótkotrwałemu niedokrwieniu, po którym nastąpiła reperfuzja. Wysoka immunoreaktywność PACAP38 po zawale wskazuje na jego ważną rolę w przebudowie serca [98]. Podsumowując, aktywacja w dalszym szlaku receptora PACAP/PAC1 błony neuronu serca ma zdolność wspomagania regulacji pobudliwości tych komórek [99].

Choroby układu pokarmowego

Starzenie się organizmu wiąże się z pogorszeniem czynności przewodu pokarmowego oraz nasileniem różnych chorób wątroby. Badania wykazały obniżony poziom PACAP u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, który wzrastał po terapii przeciwwirusowej [100]. W chorobach narządu gruczołowego ekspresja PACAP i jego receptorów była zwiększona w modelu uszkodzenia spowodowanego niedokrwieniem, podczas gdy dysfunkcja komórek uległa pogorszeniu przy jego braku. Ponadto stwierdzono, że leczenie PACAP chroni komórki wątroby przed śmiercią i reakcją zapalną. U pacjentów z marskością wątroby stwierdzono istotne zmniejszenie poziomu PACAP w osoczu [101].

Choroby nerek

Nefroprotekcjne działanie zarówno egzogenego, jak i endogenego PACAP wykazano w licznych badaniach dotyczących stresu oksydacyjnego

i niedotlenienia, nefropatii polekowych, nefropatii cukrzycowych i uszkodzenia nerek w przebiegu szpiczaka. Dane z badań ujawniły, że nie tylko leczenie PACAP, ale także endogennie obecny peptyd jest w stanie wywierać działanie ochronne. U pacjentów z zespołem nerczycowym wykryto równoległą utratę PACAP w moczu oraz obniżone stężenie tego peptydu w osoczu [102].

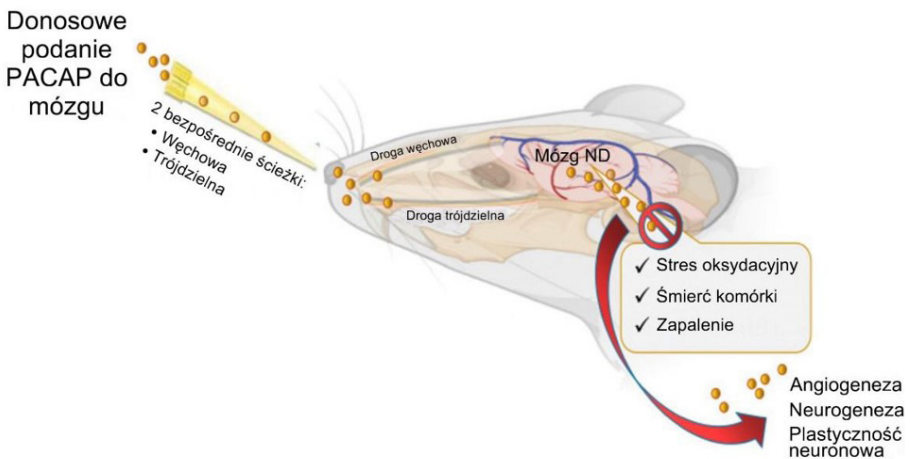
Choroby układu mięśniowo-szkieletowego

PACAP ma pozytywny wpływ na chondrogenezę i tworzenie kości. Ponadto, ponieważ peptyd ten jest niezbędny do tworzenia prawidłowej architektury kości, brak endogennego PACAP powoduje zmiany morfologiczne i biochemiczne w chrząstce stawowej, potencjalnie czyniąc tę tkankę bardziej podatną na choroby zwyrodnieniowe. Badania na zwierzętach wykazały, że białko to utrzymuje równowagę pomiędzy tworzeniem i rozpadem macierzy, co ma kluczowe znaczenie dla optymalnej produkcji chrząstki. Ekspresja receptora PAC1 ulega zmianie w określonych warstwach tkanki w chorobie zwyrodnieniowej stawów i zmniejsza się podczas stresu oksydacyjnego [103]. Stwierdzono istotną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem PACAP w surowicy a gęstością mineralną w szyjce kości udowej, biodrze i odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1-L4) [104].

Leczenie

W ciągu ostatnich 30 lat intensywnie badano neuroprotektoryjne właściwości polipeptydu aktywującego cyklazę adenylnową przysadki mózgowej (PACAP) oraz jego potencjalne zastosowanie jako środka terapeutycznego. Zarówno eksperymenty *in vitro*, jak i *in vivo* wykazały, że PACAP wywiera silne działanie ochronne w różnych chorobach układu nerwowego, zarówno centralnego, jak i obwodowego. Stosowano różne metody podawania peptydu, od wstrzyknięć dożylnych (IV) po transportowanie terapeutyka bezpośrednio do komór mózgowych (ICV), co umożliwiło systemowe lub miejscowe dostarczenie peptydu. W ostatniej dekadzie rosnące zainteresowanie budzi zastosowanie donosowego (IN) aplikowania PACAP jako alternatywnej drogi ukierunkowanej bezpośrednio na mózg [105]. Leczenie chorób neurodegeneracyjnych stanowi wyzwanie ze względu na barierę krew-mózg (BBB), która ogranicza zdolność przenikania większości biomolekuł do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w ilościach terapeutycznych. PACAP38 posiada nasycalne składniki zarówno w transporcie z krwi do mózgu, jak i z mózgu do krwi [106], podczas gdy PACAP27 przenika

przez BBB na zasadzie dyfuzji przezbłonowej [107]. Cząsteczka wstrzyknięta bezpośrednio do mózgu nie jest praktyczną opcją terapeutyczną ze względu na swoją inwazyjność i szybką degradację we krwi, co wiąże się z krótkim okresem półtrwania peptydu [108]. W związku z tym głównym problemem w terapii polipeptydem nie jest jego zdolność do przenikania przez barierę krew-mózg, ale szybki metabolizm we krwi, a co za tym idzie niska biodostępność. Ponadto, receptory tego białka są szeroko rozpowszechnione w tkankach obwodowych, gdzie peptyd ten pełni różne funkcje, co zwiększa ryzyko niepożądanych skutków ubocznych. Na przykład, dożylna podanie PACAP może powodować anoreksję, wzrost temperatury ciała, zaburzenia układu sercowo-naczyniowego lub zwiększenie poziomu insuliny [109]. Donosowa aplikacja terapeutyka umożliwia transport peptydu bezpośrednio do mózgu, omijając krążenie ogólnoustrojowe, co ma kluczowe znaczenie dla skuteczności leczenia chorób neurologicznych. Metoda ta pozwala na dostarczenie molekuł z jamy nosowej przez szlaki węchowe i trójdzielne, unikając systemowego narażenia na peptyd [110]. Receptory w tych neuronach umożliwiają transport PACAP do płynu mózgowo-rdzeniowego i opuszki węchowej, a następnie jego dystrybucję do innych obszarów mózgu poprzez różne połączenia nerwowe [111]. Ponadto stężenia leku peptydowego osiągnięte tą metodą mogą być podobne lub wyższe w porównaniu do podawania systemowego [112].



Rycina 6. Wieloneuroprotektoryjne mechanizmy PACAP podawanego donosowo w chorobie neurodegeneracyjnej (ND), [113]

Na wchłanianie PACAP przez błonę śluzową nosa wpływają różne czynniki, takie jak: klirens śluzowo-rzęskowy, który może przenieść peptyd do nosogardzieli, a ostatecznie do przewodu pokarmowego, przepływ krwi przez nos, który może zmniejszać przyswajanie PACAP lub sprzyjać jego dystrybucji ogólnoustrojowej, zachowanie cząsteczki w otoczeniu, którego charakter interakcji jest trudny do przewidzenia oraz metabolizm nosowy i enzymatyczna degradacja polipeptydu. Alergia, infekcja, podrażnienie lub stosowanie innych leków donosowych również może wpływać na skuteczność PACAP [114]. Odpowiednia technika podawania i odpowiednie urządzenie, które osadza białko w tylnej i górnej części jamy nosowej, sprzyjają jego wychytowi. Stosowanie substancji pomocniczych, w tym środków wspomagających wchłanianie, środków mukoadhezyjnych, inhibitorów enzymów, liposomów lub peptydów penetrujących komórki, może zwiększyć dyfuzję PACAP. Systemy nanonośnikowe wykazały swoją skuteczność w ułatwianiu dostarczania peptydów specyficznych dla mózgu, charakteryzując się dobrą biokompatybilnością, biodegradowalnością i kontrolowanym uwalnianiem [115]. Możliwe jest również zastosowanie wirusowych wektorów transportujących PACAP, w celu zwiększenia efektywności terapii [116]. W przypadku leczenia PACAP38 zaobserwowano zmniejszenie stresu oksydacyjnego 24 godziny po urazie na podstawie barwienia nitrotyrozyną. Podanie peptydu zwiększa poziom dwóch przeciwutleniaczy w mózgu, SOD-2 i GPx-1, co sugeruje, że natychmiastowa dystrybucja PACAP38 po uszkodzeniu może zapobiegać neurodegeneracji i obniżyć poziom nitrotyrozyny, wskaźnika stresu oksydacyjnego, prawdopodobnie dzięki zwiększeniu zdolności przeciwutleniającej [117]. Podanie 100 µg PACAP 30 min po zastosowaniu czynnika szkodliwego znacząco zmniejszyło gęstość dysfunkcyjnych aksonów w drogach korowo-rdzeniowych, wskazując na skuteczność białka jako inhibitora zaburzeń transportu aksoplazmatycznego i zagęszczania neurofilamentów. Wstępna terapia polipeptydem znacząco poprawiała funkcje motoryczne i poznawcze, zmniejszając stan zapalny i obrzęk. Wyniki ocen morfologicznych wykazały, że jednoczesne leczenie PACAP w sposób zależny od dawki zmniejszało odsetek komórek apoptotycznych i zwiększało liczbę komórek normatywnych [118].



- Szybkie i bezpośrednie dostarczenie do mózgu
- Nieinwazyjna metoda przyjazna dla pacjenta
- Unikanie efektu pierwszego przejścia i wczesnej enzymatycznej eliminacji
- Omijanie bariery krew-mózg
- Zmniejszenie dystrybucji leku we krwi
- Minimalizacja ogólnoustrojowych skutków ubocznych
- Praktyczność kliniczna

Rycina 7. Podsumowanie korzyści podawania w klinice PACAP metodą nos-mózg, [119]

Podsumowanie

Ogólne wnioski

Starzenie się to nieuniknione, zależne od czasu pogorszenie funkcji organizmu, wiąże się z częstszym występowaniem chorób i schorzeń przewlekłych. W związku z rozwojem medycyny i wydłużeniem szacowanego czasu życia poszukiwanie nowych terapii dla chorób wieku podeszłego staje się kluczowe dla zdrowia publicznego. Szerokie poznanie i opracowanie biologicznych biomarkerów procesu starzenia może pomóc w poprawie dobrostanu populacji osób starszych, a także niwelacji objawów chorób i niepełnosprawności, które mogą prowadzić do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia i jakości życia. Od czasu odkrycia PACAP badano wiele jego ról w różnych częściach organizmu, szczególnie w układzie nerwowym, które mogą być podstawą do obiecujących, nowych form leczenia. Pojawiające się dowody wskazują, że peptyd ten wykazuje silne działanie neuro- i cytoprotekcyjne. PACAP i pokrewne mu receptory: PAC1, VPAC1 i VPAC2 zidentyfikowano w różnych obszarach mózgu, takich jak ciało migdałowate, hipokamp, kora przedczołowa, a także w wielu innych tkankach obwodowych. Dane poprzedzone badaniami potwierdziły, że poziomy PACAP i ekspresja jego receptorów zmienia się wraz z wiekiem, podobnie jak działania i szlaki sygnałacyjne, w których pośredniczy polipeptyd. W związku z tym niedobór PACAP może być obecnie stosowany jako relatywny model starzenia się. Wynika to ze zmniejszonego działania przeciwapoptotycznego, przeciwzapalnego i przeciwutleniającego. Wyraźnie widać, że peptyd ten odgrywa zasadniczą rolę neuroprotekcijną w odpowiedzi na różne uszkodzenia mózgu, takie jak niedokrwienie, krwotok podpajęczynówkowy oraz zaburzenia urazowe, a także w przypadku kilku chorób neurodegeneracyjnych, w tym w chorobie Parkinsona, chorobie Alzheimera, chorobie Huntingtona i stwardnieniu zanikowym

bocznym. Chociaż większość naszej wiedzy na temat dokładnego działania PACAP nie jest ujednoczona i brakuje nam części informacji to badania wciąż trwają, a zakres wiadomości jest poszerzany. Dzięki postępom naukowym nie tylko zwiększy się nasze zrozumienie zdarzeń związanych z procesem starzenia się tkanek oraz jego korelacji z PACAP, ale także zdolność do zastosowania tych spostrzeżeń w warunkach terapeutycznych ulegnie znacznemu rozwojowi.

Perspektywy

W przyszłości PACAP może stać się ważnym elementem terapeutycznym chorób związanych z wiekiem. Chociaż jesteśmy na początku długiej drogi, rosnąca liczba danych klinicznych z ostatnich lat sugeruje, że PACAP ma duży potencjał neurobiomarkera diagnostycznego w szerokim zakresie chorób, w tym chorób związanych z wiekiem. Obecna dostępność narzędzi i odczynników związanych z receptorami PACAP znacznie zwiększa możliwości badania różnych ról peptydu w układzie nerwowym. Coraz więcej dowodów sugeruje wysoki potencjał terapeutyczny szczególnie w takich przypadkach jak zakłócenia bariery krew-mózg lub zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Rosnąca liczba publikacji na temat roli PACAP jako nowego biomarkera pokazuje, że jest to temat szybko rozwijający się i obiecujący. Chociaż w dużej mierze wykazano ekspresję PACAP i jego receptorów w OUN, dane te uzyskano głównie metodami eksperymentalnymi z użyciem przeciwciał, a zatem są one poddane pewnym ograniczeniom. Wiele niezbędnych informacji nie zostało jeszcze opracowanych, w tym dokładne źródło PACAP w różnych płynach ustrojowych czy mechanizmy przyczyniające się do zmiany jego poziomów. Na razie badania w tym zakresie wykonywane są na obiektach mysich i mimo obiecujących postępów wymagają przetestowania na modelach ludzkich, a następnie przejścia do badań klinicznych i rozpoczęcia pracy nad ewentualną terapią. Biorąc pod uwagę to, że zastosowanie peptydów w leczeniu ludzi może mieć pewne zahamowania ze względu na krótki okres półtrwania, należy poznać dokładne szlaki sygnalizacyjne. Może to pomóc w opracowaniu bardziej precyzyjnych terapii. Poszerzona wiedza powinna skłaniać nas do indywidualizacji leczenia, dostosowanego do potrzeb każdego pacjenta. Dalsze badania nad PACAP mogą przyspieszyć opracowanie alternatywnych terapii dla tych, którzy nie reagują na istniejące metody.

Referencje

- [1] Beard JR i in. Światowy raport na temat starzenia się i zdrowia: ramy polityki na rzecz zdrowego starzenia się. *Lancet*. 2016; 387 (10033): 2145–2154. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
- [2] Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. *Science*. 2002;296(5570):1029–31.
- [3] GUS. Prognoza ludności rezydującej 20.12.2023 r. dla Polski na lata 2023-2060.
- [4] Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends Cell Biol*. 2018;28(6):436–53.
- [5] Kirkland JL, Tchkonja T. Cellular Senescence: A Translational Perspective. *EBioMedicine*. 2017;21:21–8.
- [6] Campisi J Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell*. 2005;120(4):513–22.
- [7] Campisi J, d’Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8:729–40.
- [8] Prata L, Ovsyannikova IG, Tchkonja T, Kirkland JL. Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. *Semin Immunol*. 2019:101275.
- [9] Flanary BE, Sammons NW, Nguyen C, Walker D, Streit WJ. Evidence that aging and amyloid promote microglial cell senescence. *Rejuvenation Res*. 2007;10(1):61–74.
- [10] Bhat R, Crowe EP, Bitto A, et al. Astrocyte senescence as a component of Alzheimer’s disease. *PLoS One*. 2012;7(9):e45069.
- [11] Tau-pathies: neurodegenerative diseases with pathology involving tau protein. Anna Pokryszko-Dragan, Mieszko M. Zagrajek, Krzysztof Słotwiński Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
- [12] Kaur J, Farr JN. Cellular senescence in age-related disorders. *Transl Res*. 2020 Dec;226:96-104. doi: 10.1016/j.trsl.2020.06.007. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32569840; PMCID: PMC7572662.

- [13] Diagnostyka i leczenie choroby Alzheimera w warunkach praktyki lekarza rodzinnego Beata Hausz-Piskorz, Krzysztof Buczkowski Forum Medycyny Rodzinnej 7 (4), 198-207, 2013
- [14] Neurodegenerative diseases: Alzheimer's and Parkinson's disease Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Anna Maria Kamińska
- [15] Strojny, Izabela, Grzegorz Hess, and Zbigniew Sołtys. "Patofizjologia i Terapia Choroby Alzheimera," n.d.
- [16] Choroba Alzheimera: obecny stan wiedzy, perspektywy terapeutyczne Jerzy Leszek Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- [17] Choroba Parkinsona. Andrzej Friedman Kosmos 48 (2), 193-199, 1999
- [18] Olanow W.C., Stern M.B., Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's Disease. Neurology 2009; 72 (21 supl. 4): S1-136.
- [19] Choroba Parkinsona—jak właściwie rozpoznawać, skutecznie i bezpiecznie leczyć? Jarosław Sławek Forum Medycyny Rodzinnej 8 (6), 281-291, 2014
- [20] Lees A. The bare essentials: Parkinson's Disease. Pract. Neurol. 2010; 10: 240-6.
- [21] Waller S, Williams L, Morales-Briceño H, Fung VS. The initial diagnosis and management of Parkinson's disease. Aust J Gen Pract. 2021 Nov;50(11):793-800. doi: 10.31128/AJGP-07-21-6087. PMID: 34713282.
- [22] Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. Mayowa O Owolabi*, Amanda G Thrift, Ajay Mahal, Marie Ishida, Sheila Martins, Walter D Johnson, Jeyaraj Pandian, Foad Abd-Allah, Joseph Yaria, Hoang T Phan, Greg Roth, Seana L Gall, Richard Beare, Thanh G Phan, Robert Mikulik, Rufus O Akinyemi, Bo Norrving, Michael Brainin, Valery L Feigin*, on behalf of the Stroke Experts Collaboration Group
- [23] Biologia Campbella 2018, s.931 Jane B. Reece, Neil A. Campbell, Lisa A. Urry, Michael L. Cain, Steven A. Wasserman, Peter V. Minorsky, Robert B. Jackson

- [24] Types of Stroke and Their Differential Diagnosis C.-P. Chung Taipei Veterans General Hospital, National Yang Ming University, Taipei, Taiwan
- [25] Musuka TD, Wilton SB, Traboulsi M, Hill MD. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. *CMAJ*. 2015 Sep 8;187(12):887-93. doi: 10.1503/cmaj.140355. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26243819; PMCID: PMC4562827
- [26] Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):1654-1663. 13 doi: 10.1097/CCM.0000000000004597. PMID: 32947473; PMCID: PMC7540624.
- [27] Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017 Feb;23(1, Cerebrovascular Disease):15-39. doi: 10.1212/CON.0000000000000416. PMID: 28157742.
- [28] Management of Acute Ischemic Stroke Franziska Herpich, MD and Fred Rincon, MD, MSc, MB.Ethics, FACP, FCCP, 22 FCCM
- [29] Epidemia niewydolności serca-problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy Danuta Karasek, Aldona Kubica, Władysław Sinkiewicz *Folia Cardiologica* 3 (5), 242-248, 2008
- [30] Remme W.J., Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J*. 2001; 22: 1527-1560.
- [31] Niewydolność serca jako cel dla medycyny paliatywnej Piotr Sobański, Sebastian Stec, Grzegorz Opolski *Palliative Medicine in Practice* 3 (2), 69-73, 2009
- [32] Kłosińska M, Kasprzak J.D. Życie z niewydolnością serca. *Poradnik dla pacjentów*. Kreo Warszawa, 2013: 4-8, 14-18, 26, 28
- [33] Kapłon - Cieślicka A. Farmakoterapia niewydolności serca. *Kardiologia na Co Dzień*, 2008, 3:86-87.

- [34] Karpiesiuk A, Palus K. Polipeptyd aktywujący cyklazę adenylnową przysadki mózgowej (PACAP) w procesach fizjologicznych i patologicznych w przewodzie pokarmowym: recenzja. *IJMS* (2021) 22:8682. doi: 10.3390/ijms22168682
- [35] Lewandowicz M., Zindywidualizowana dietoterapia w odpowiedzi na zmiany w przewodzie pokarmowym związane ze starzeniem się lub wielochorobowością – część 1, *Geriatrics*, 8, 2014, 43-48.
- [36] M. Pabiś, A. Babik: Najczęstsze problemy osób w wieku podeszłym na podstawie analizy „zespołów geriatrycznych”, *Medycyna Rodzinna*, 3, 2007, 62-65.
- [37] K. Wieczorowska-Tobis: Zmiany narządowe w procesie starzenia, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 118(Supl), 2008, 63-69.
- [38] Dumic I, Nordin T, Jecmenica M, Stojkovic Lalosevic M, Milosavljevic T, Milovanovic T. Gastrointestinal Tract Disorders in Older Age. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan 17;2019:6757524. doi: 10.1155/2019/6757524. PMID: 30792972; PMCID: PMC6354172.
- [39] McLachlan M.S. The ageing kidney. *Lancet* 1978;15:143-146.
- [40] Goval V.K. Changes with age in the human kidney. *Exp. Gerontol*. 1982; 17:321-331.
- [41] Jungers P., Chauveau P. Descamps-Latscha B. i wsp. Age and gender-related incidence of chronic renal failure in a French urban area: a prospective epidemiologic study. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1996; 11: 1542-1546.
- [42] Horvath G, Opper B, Reglodi D. Neuropeptyd przysadkowy polipeptyd aktywujący cyklazę adenylnową (PACAP) działa ochronnie w stanach zapalnych i uszkodzeniach nerek wywołanych stresem oksydacyjnym. *IJMS* (2019) 20:4944. doi: 10.3390/ijms20194944.
- [43] Przewlekła niewydolność nerek - problem tylko nefrologów? Jolanta Małyszko *Choroby Serca i Naczyń* 2005;2(2):78-83.
- [44] Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. *Brenner & Rector's Nephrology*. wydanie 10 Filadelfia, Pensylwania: Elsevier; 2016.

- [45] Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1294-1304. doi: 10.1001/jama.2019.14745. PMID: 31573641; PMCID: PMC7015670.
- [46] Chen L, Nelson D. R., Zhao Y., Cui Z. and Johnston J. A Relationship between muscle mass and muscle strength. and the impact of comorbidities: a population-based cross-sectional study of older adults in the United States *Geriatrics* 2013, 13:74.
- [47] Kaiser H. Erkrankungen des Bewegungsapparates im Alter [Diseases of the musculoskeletal system in the elderly]. *Z Gerontol*. 1993 Jan-Feb;26(1):1. German. PMID: 8465573.
- [48] Osteoporoza: diagnostyka i terapia u osób starszych Ewa Marcinowska-Suchowierska, Edward Czerwiński, Janusz Badurski, Magdalena Walicka, Marek Tałałaj. *Postępy Nauk Medycznych* 24 (5), 2011.
- [49] INSTYTUT MEDYCYNY PRACY IM. PROF. J. NOFERA. Choroby układu mięśniowo-szkieletowego. Dr n. med. Marcin Rybacki.
- [50] Reglodi D, Atlasz T, Szabo E, Jungling A, Tamas A, Juhasz T, Fulop BD, Bardosi A. PACAP deficiency as a model of aging. *Geroscience*. 2018 Dec;40(5-6):437-452. doi: 10.1007/s11357-018-0045-8. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30345481; PMCID: PMC6294727.
- [51] Dr inż. Paweł Marciniak. Projekty.ncn.gov. 2021/41/B/NZ3/00221
- [52] Somogyvari-Vigh A, Reglodi D. Polipeptyd aktywujący przysadkową cyklazę adenylanową: potencjalny peptyd neuroprotektoryjny. *CPD* (2004) 10:2861–89. doi: 10.2174/1381612043383548.
- [53] Pöstyéni E, Kovács-Valasek A, Dénes V, Mester A, Sétáló G, Gábor R. PACAP na rzecz zdrowia siatkówki: Model starzenia się komórek i ratunku. *IJMS* (2021) 22:444. doi: 10.3390/ijms22010444.
- [54] Miyata A, Arimura A, Dahl RR, Minamino N, Uehara A, Jiang L i in.. Izolacja nowego polipeptydu podwzgórzowego o 38 resztach, który stymuluje cyklazę adenylanową w komórkach przysadki mózgowej. *Biochem Biophys Res Commun* (1989) 164:567–74. doi: 10.1016/0006-291X(89)91757-9.

- [55] Miyata A, Jiang L, Dahl RD, Kitada C, Kubo K, Fujino M i in.. Izolacja neuropeptydu odpowiadającego n-końcowym 27 resztom polipeptydu aktywującego cyklazę adenylnową przysadki mózgowej z 38 resztami (PACAP38). *Biochem Biophys Res Commun* (1990) 170:643–8. doi: 10.1016/0006-291X(90)92140-U.
- [56] A. Miyata, A. Arimura, RR Dahl, N. Minamino, A. Uehara, L. Jiang, MD Culler, DH Coy. Izolacja nowego polipeptydu podwzgórzowego o długości 38 reszt, który stymuluje cyklazę adenylnową w komórkach przysadki mózgowej *Biochemia. Biofizyka. Rozdzielczość komuna*, 164 (1989), s. 567 - 574.
- [57] AJ Harmar, J. Fahrenkrug, I. Gozes, M. Laburthe, V. May, JR Pisegna, D. Vaudry, H. Vaudry, JA Waschek, SI Said. *Farmakologia i funkcje receptorów wazoaktywnego peptydu jelitowego i polipeptydu aktywującego cyklazę adenylnową przysadki mózgowej: przegląd IUPHAR1*, br. J. Pharmacol, 166 (2012), s. 4-17.
- [58] J. Blechman, G. Levkowitz Alternatywne składowanie przysadkowego receptora polipeptydowego aktywującego cyklazę adenylnową PAC1: mechanizmy precyzyjnego dostrajania aktywności mózgu, *Przód. Endokrynol. (Lozanna)*, 4 (2013), s. 2. 55.
- [59] Borgis - *Postępy Nauk Medycznych* 10/2007, s. 408-413 *Wojciech Bik Naczynioruchowy peptyd jelitowy (VIP) – potencjalny czynnik immunomodulacyjny i jego rola w chorobach układu oddechowego Vasoactive intestinal peptide-immunomodulatory factor and its role in respiratory diseases Zakład Neuroendokrynologii Klinicznej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Bogusława Baranowska.
- [60] Dickson L, Finlayson K. Receptory VPAC i PAC: od ligandów do funkcji. *Pharmacol Ther.* 2009; 121:294–316. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.11.006.
- [61] Garami A, Pakai E, Rumbus Z, Solymar M (2016) Rola PACAP w regulacji temperatury ciała. W: Reglodi i Tamas (red.) *Przysadkowy polipeptyd aktywujący cyklazę adenylnową-PACAP*, *Current Topics in Neurotoksyczność* 11. Springer Nature, Nowy Jork, s. 239–257.

- [62] Vaudry D, Falluel-Morel A, Bourgault S, Basille M, Burel D, Wurtz O, Fournier A, Chow BK, Hashimoto H, Galas L, Vaudry H. Polipeptyd aktywujący cyklazę adenylanową przysadki mózgowej i jego receptory: 20 lat po odkryciu. *Pharmacol Rev.* 2009; 61: 283–357. doi: 10.1124/pr.109.001370.
- [63] Toth D, Reglodi D, Schwieters L, Tamas A. Role of endocrine PACAP in age-related diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Mar 9;14:1118927. doi: 10.3389/fendo.2023.1118927. PMID: 36967746; PMCID: PMC10033946.
- [64] Reglodi D, Kiss P, Szabadfi K, Atlasz T, Gabriel R, Horvath G, Szakaly P, Sandor B, Lubics A, Laszlo E, Farkas J, Matkovits A, Brubel R, Hashimoto H, Ferencz A, Vincze A, Helyes Z, Welke L, Lakatos A, Tamas A. PACAP to endogenny czynnik ochronny uzyskany od myszy z niedoborem PACAP. *J Mol Neurosci.* 2012; 48:482–492. doi: 10.1007/s12031-012-9762-0.
- [65] Han P, Nielsen M, Song M, Yin J, Permenter MR, Vogt JA, Engle JR, Dugger BN, Beach TG, Barnes CA, Shi J (2017) Wpływ starzenia na polipeptyd aktywujący cyklazę adenylanową przysadki mózgowej, patologię i funkcje poznawcze u makaków miłych i rezusów. *Front Aging Neurosci* 9(180).
- [66] Lee JC, Cho YJ, Kim J, Kim N, Kang BG, Cha CI, Joo KM. Specyficzne dla regionu zmiany immunoreaktywności wazoaktywnego peptydu jelitowego i receptorów polipeptydowych aktywujących cyklazę adenylanową przysadki mózgowej (receptory VPAC2 i PAC1) w mózgach starzejących się szczurów. *Rozdzielczość mózgu* 2010; 1351: 32–40. doi: 10.1016/j.brainres.2010.06.048.
- [67] Nonaka N, Banks WA, Mizushima H, Shioda S, Morley JE. Regionalne różnice w transporcie PACAP przez barierę krew-mózg u myszy: możliwy wpływ szczepu, białka beta amyloidu i wieku. *Peptydy.* 2002; 23:2197–2202. doi: 10.1016/S0196-9781(02)00248-6.
- [68] Reglodi D, Jungling A, Longuespée R, Kriegsmann J, Casadonte R, Kriegsmann M, Juhasz T, Bardosi A, Tamas A, Fulop BD, Kovacs K, Zs N, Sparks J, Miseta A, Mazzucchelli G, Hashimoto H, Bardosi A Przyspieszona przedstarca amyloidoza układowa u myszy z nokautem PACAP – ochronna rola PACAP w procesach zwyrodnieniowych związanych z wiekiem. *J Pathol.* 2018; 245:478–490. doi: 10.1002/ścieżka.5100.

- [69] Ohtaki H, Satoh A, Nakamachi T, Yofu S, Dohi K, Mori H, Ohara K, Miyamoto K, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Matsunaga M, Shioda S. Regulacja stresu oksydacyjnego przez polipeptyd aktywujący cyklazę adenylanową przysadki mózgowej (PACAP) za pośrednictwem receptora PACAP. *J Mol Neurosci.* 2010; 42:397–403. doi: 10.1007/s12031-010-9350-0.
- [70] Hirabayashi T., Nakamachi T., Shioda S. Odkrycie PACAP i jego receptorów w mózgu. *J. Ból głowy. Ból.* 2018; 19:28. doi: 10.1186/s10194-018-0855-1.
- [71] Vaudry D., Gonzalez BJ, Basille M., Yon L., Fournier A., Vaudry H. Polipeptyd aktywujący cyklazę przysadkową i jego receptory: Od struktury do funkcji. *Farmakol. Rev.* 2000; 52:269–324.
- [72] Chen Y., Samal B., Hamelink CR, Xiang CC, Chen M., Vaudry D., Brownstein MJ, Hallenbeck JM, Eiden LE Neuroprotekcja przez endogenny i egzogeny PACAP po udarze. *Regul. Pept.* 2006; 137:4–19. doi: 10.1016/j.regpep.2006.06.016.
- [73] Cherait A., Maucotel J., Lefranc B., Leprince J., Vaudry D. Donosowe podanie PACAP jest skuteczną drogą podawania w celu zmniejszenia objętości zawału i promowania powrotu do zdrowia funkcjonalnego po przejściowej i trwałej okluzji tętnicy środkowej mózgu. *Przód. Endokrynol.* 2021; 11:585082. doi: 10.3389/fendo.2020.585082.
- [74] Delgado M, Leceta J, Ganea D. Wazoaktywny peptyd jelitowy i polipeptyd aktywujący cyklazę adenylanową przysadki mózgowej hamują wytwarzanie mediatorów stanu zapalnego przez aktywowany mikroglej. *J Leukoc Biol.* 2003; 73:155–164. doi: 10.1189/jlb.0702372.
- [75] Reglodi D, Tamas A. Polipeptyd aktywujący cyklazę adenylanową przysadki mózgowej – PACAP. Nowy Jork: Springer Nature; 2016.
- [76] Arimura A. P rimura A. Perspektywy polipeptydu aktywującego cyklazę adenylanową przysadki mózgowej (PACAP) w układach neuroendokrynnym, hormonalnym i nerwowym. *Japoński Journal of Physiology.* 1998; 48 (5): 301–331. doi: 10.2170/jjphysiol.48.301.

- [77] Shibato J, Takenoya F, Hirabayashi T, Kimura A, Yamashita M, Takasaki I, Rakwal R, Shioda S. Molecular Mechanism for PACAP 38-Induced Neurite Outgrowth in PC12 Cells. *Neural Plast.* 2021 Aug 7;2021:2522454. doi: 10.1155/2021/2522454. PMID: 34422037; PMCID: PMC8371652.
- [78] Shioda S., Nakamachi T. PACAP jako czynnik neuroprotektoryjny w niedokrwiennych uszkodzeniach neuronów. *Peptydy.* 2015; 72: 202–207. doi: 10.1016/j.peptides.2015.08.006.
- [79] Armstrong BD, Hu Z., Abad C., Yamamoto M., Rodriguez WI, Cheng J., Tam J., Gomariz RP, Patterson PH, Waschek JA. Limfocytowa regulacja ekspresji genu neuropeptydu po uszkodzeniu neuronów. *J. Neurosci. Rozdzielczość 2003;* 74:240–247. doi: 10.1002/jnr.10750.
- [80] Rivnyak A., Kiss P., Tamas A., Balogh D., Reglodi D. Przegląd zmian transkryptomicznych i proteomicznych wywołanych PACAP w rozwoju i naprawie neuronów. *Wewnętrzne J. Mol. Nauka.* 2018; 19:1020. doi: 10.3390/ijms19041020.
- [81] Armstrong BD, Abad C., Chhith S., Cheung-Lau G., Hajji OE, Nobuta H., Waschek JA. Zaburzona regeneracja nerwów i wzmocniona odpowiedź neurozapalna u myszy pozbawionych peptydu aktywującego cyklazę adenylnową przysadki mózgowej. *Neuronauka.* 2008; 151:63–73. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.09.084.
- [82] Lee EY, Chan LC, Wang H., Lieng J., Hung M., Srinivasan Y., Wang J., Waschek JA, Ferguson AL, Lee KF i in. PACAP to indukowany przez patogeny rezydentny neuropeptyd przeciwdrobnoustrojowy zapewniający szybką i kontekstową molekularną obronę mózgu gospodarza. *Proc. Natl. Acad. Nauka. USA.* 2021; 118:e1917623117. doi: 10.1073/pnas.1917623117.
- [83] Woodley PK, Min Q., Li Y., Mulvey NF, Parkinson DB, Dun XP. Distinct VIP i PACAP funkcje w dystalnym kikucie nerwu podczas regeneracji nerwów obwodowych. *Przód. Neurologia.* 2019; 13:1326. doi: 10.3389/fnins.2019.01326.
- [84] Van C i in. Ukierunkowana delecja receptorów PAC1 w neuronach siatkówki zwiększa utratę neuronów i aksonopatię w modelu stwardnienia rozsianego i zapalenia nerwu wzrokowego. *Neurobiol Dis.* 2021; 160:105524. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105524.

- [85] Delgado M., Abad C., Martinez C., Juarranz MG, Leceta J., Ganea D., Gomariz RP PACAP w odporności i zapaleniu. *Anna. NY Acad. Nauka.* 2003; 992: 141–157. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03145.x.
- [86] Broome ST, Musumeci G, Castorina A. PACAP and VIP Mitigate Rotenone-Induced Inflammation in BV-2 Microglial Cells. *J Mol Neurosci.* 2022 Nov;72(11):2163-2175. doi: 10.1007/s12031-022-01968-1. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35199308; PMCID: PMC9726775.
- [87] Ohtaki H., Nakamachi T., Dohi K., Shioda S. Rola PACAP w niedokrwiennej śmierci nerwowej. *J. Mol. Neurologia.* 2008; 36:16–25. doi: 10.1007/s12031-008-9077-3.
- [88] Maugeri G, D'Amico AG, Musumeci G, Reglodi D, D'Agata V. Effects of Pacap on Schwann Cells: Focus on Nerve Injury. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 3;21(21):8233. doi: 10.3390/ijms21218233. PMID: 33153152; PMCID: PMC7663204.
- [89] Han P, Liang W, Baxter LC, Yin J, Tang Z, Beach TG, Caselli RJ, Reiman EM, Shi J. Polipeptyd aktywujący cyklazę adenylanową przysadki mózgowej jest zmniejszony w chorobie Alzheimerera. *Neurologia.* 2014; 82: 1724–1728. doi: 10.1212/WNL.0000000000000417.
- [90] Han P, Caselli RJ, Baxter L, Serrano G, Yin J, Beach TG i in.. Stowarzyszenie polipeptydu aktywującego przysadkową cyklazę adenylanową ze spadkiem funkcji poznawczych w łagodnych zaburzeniach poznawczych spowodowanych chorobą Alzheimerera. *JAMA Neurol* (2015) 72:333. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3625.
- [91] Wu ZL, Ciallella JR, Flood DG, O'Kane TM, Bozyczko-Coyne D, Savage MJ. Analiza porównawcza ekspresji genów w korze mózgowej w mysich modelach choroby Alzheimerera. *Starzenie się neurobiologii.* 2006; 27: 377–386. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.02.010.
- [92] Lamine A i in. Charakterystyka syntetycznego analogu polipeptydu aktywującego cyklazę adenylanową przysadki mózgowej, wykazującego silne działanie neuroprotektoryjne i zmniejszone in vivo sercowo-naczyniowe skutki uboczne w modelu choroby Parkinsona. *Neurofarmakologia.* 2016; 108:440–450. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.05.014.

- [93] Hu S, Huang S, Ma J, Li D, Zhao Z, Zheng J i wsp.. Korelacja obniżonego poziomu polipeptydu aktywującego cyklazę adenylnową przysadki mózgowej w surowicy i poziomu wazoaktywnego peptydu jelitowego z objawami niemotorycznymi u pacjentów z chorobą Parkinsona. *Front Aging Neurosci* (2021) 13:689939. doi: 10.3389/fnagi.2021.689939.
- [94] Banki E, Sosnowska D, Tucsek Z, Gautam T, Toth P, Tarantini S, Tamas A, Helyes Z, Reglodi D, Sonntag WE, Csiszar A, Ungvari Z. Związany z wiekiem spadek autokrynnego polipeptydu aktywującego cyklazę adenylnową przysadki mózgowej upośledza angiogenność pojemność szczyrych komórek śródbłonna naczyń mózgowo-mikronacyniowych. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015; 70:665–674. doi: 10.1093/gerona/glu116.
- [95] Reglodi D, Vaczy A, Rubio-Beltran E, MaassenVanDenBrink A. Ochronne działanie PACAP w niedokrwieniu. *J. Ból głowy* (2018) 19:19. doi: 10.1186/s10194-018-0845-3.
- [96] Ma BQ, Zhang M, Ba L. Stężenie polipeptydu aktywującego cyklazę adenylnową przysadki mózgowej w osoczu i śmiertelność po ostrym spontanicznym krwotoku zwojów podstawnych. *Clinica Chimica Acta* (2015) 439:102–6. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.010
- [97] Parsons RL, maj V (2018) Indukowana przez PACAP internalizacja receptora PAC1 i rekrutacja sygnalizacji endosomalnej regulują pobudliwość neuronów serca. *J Mol Neurosci*.
- [98] Sarszegi Z, Szabo D, Gaszner B, Konyi A, Reglodi D, Nemeth J i in.. Badanie polipeptydu aktywującego cyklazę adenylnową przysadki mózgowej (PACAP) jako potencjalnego biomarkera u pacjentów z niewydolnością serca. *J Mol Neurosci* (2019) 68:368–76. doi: 10.1007/s12031-017-1025-7
- [99] Parsons RL, Tompkins JD, Hardwick JC, Merriam LA, Girard BM, maj V (2016) Wiele mechanizmów przyczynia się do modulacji PAC1 pobudliwości przywspółczulnych neuronów serca. W: *Polipeptyd aktywujący cyklazę adenylnową przysadki mózgowej – PACAP*. (Reglodi D, Tamas A, red) Nowy Jork, Springer Nature, 205–225.

- [100] Kim IH, Kisseleva T, Brenner DA. Starzenie się i choroby wątroby. *Curr Opin Gastroenterol* (2015) 31: 184–91. doi: 10.1097/MOG.000000000000176.
- [101] Ang LY, Hou JP, Han EK, Qiao G, Liu LB, mężczyźni XB. Zmniejszone stężenie polipeptydu aktywującego cyklazę adenylnową przysadki mózgowej w osoczu (PACAP) wiąże się z ciężkością choroby u pacjentów z marskością wątroby. *Int J Pept Res Ther* (2021) 27: 1229–37. doi: 10.1007/s10989-021-10163-6.
- [101] Horvath G, Opper B, Reglodi D. Neuropeptyd przysadkowy polipeptyd aktywujący cyklazę adenylnową (PACAP) działa ochronnie w stanach zapalnych i uszkodzeniach nerek wywołanych stresem oksydacyjnym. *IJMS* (2019) 20:4944. doi: 10.3390/ijms20194944
- [103] Toth D, Szabo E, Tamas A, Juhasz T, Horvath G, Fabian E, et al.. Protective effects of PACAP in peripheral organs. *Front Endocrinol* (2020) 11:377. doi: 10.3389/fendo.2020.00377.
- [104] Zhu XX, Weng LJ, Qian XW, Huang CY, Yao WF, Lu YL. Zmniejszone poziomy polipeptydu aktywującego cyklazę adenylnową przysadki mózgowej (PACAP) powiązane z ciężkością choroby związanej z osteoporozą pomenopauzalną. *Int J Pept Res Ther* (2020) 26:1327–34. doi: 10.1007/s10989-019-09937-w.
- [105] Waschek JA VIP i PACAP: Neuropeptydowe modulatory zapalenia, uszkodzenia i naprawy OUN. *br. J. Pharmacol.* 2013; 169:512–523. doi: 10.1111/bph.12181.
- [106] Dogrukol-Ak D., Kumar VB, Ryerse JS, Farr SA, Verma S., Nonaka N., Nakamachi T., Ohtaki H., Niehoff ML, Edwards JC i in. Izolacja układu transportu peptydów-6 z komórek śródbłonna mózgu: działanie terapeutyczne z hamowaniem antysensownym w modelach choroby Alzheimerera i udaru mózgu. *J. Cereb. Metab przepływu krwi.* 2009; 29:411–422. doi: 10.1038/jcbfm.2008.131.
- [107] Banks WA, Kastin AJ, Komaki G., Arimura A. Przejście polipeptydu 1-27 aktywującego przysadkową cyklazę adenylnową i polipeptydu 1-38 aktywującego przysadkową cyklazę adenylnową przez barierę krew-mózg. *J. Pharmacol. Do potęgi.* Tam. 1993; 267:690–696.

- [108] Brown V., Liu F. Donosowe dostarczanie peptydu o działaniu przeciwdepresyjnym. *Neuropsychofarmakol.* 2014; 39:2131–2141. doi: 10.1038/np.2014.61.
- [109] Lemolo A., Ferragud A., Cottone P., Sabino V. Peptyd aktywujący cyklazę adenylnową przysadki mózgowej w centralnym ciele migdałowatym powoduje anoreksję i utratę masy ciała poprzez układy melanokortyny i trkb. *Neuropsychofarmakologia.* 2015; 40: 1846–1855. doi: 10.1038/npp.2015.34.
- [110] Birk S., Sitarz JT, Petersen KA, Oturai PS, Kruuse C., Fahrenkrug J., Olesen J. Wpływ dożylnego PACAP38 na hemodynamikę mózgu u zdrowych ochotników. *Regul. Pept.* 2007; 140:185–191. doi: 10.1016/j.regpep.2006.12.010.
- [111] Agrawal M., Saraf S., Saraf S., Antimisiaris SG, Chougule MB, Shoyele SA, Alexander A. Dostarczanie leków od nosa do mózgu: aktualizacja dotycząca wyzwań klinicznych i postępu w kierunku zatwierdzenia leków przeciw chorobie Alzheimera. *J. Kontrola. Uwolnienie.* 2018; 281:139–177. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.05.011.
- [112] Erdő F., Bors LA, Farkas D., Bajza Á., Gizurarson S. Ocena donosowej drogi podawania leku w celu celowania w mózg. *Rozdzielczość mózgu Byk.* 2018; 143:155–170. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.10.009.
- [113] Cherait A, Banks WA, Vaudry D. The Potential of the Nose-to-Brain Delivery of PACAP for the Treatment of Neuronal Disease. *Pharmaceutics.* 2023 Jul 28;15(8):2032. doi: 10.3390/pharmaceutics15082032. PMID: 37631246; PMCID: PMC10459484.
- [114] Trevino JT, Quispe RC, Khan F., Novak V. Nieinwazyjne strategie dostarczania leków z nosa do mózgu. *J. Clin. Próby.* 2020; 10:439.
- [115] Ding H., Sagar V., Agudelo M., Pilakka-Kanthikeel S., Atluri VS, Raymond A., Samikkannu T., Nair MP Wzmocniona transmigracja bariery krew-mózg przy użyciu nowatorskiej fluorescencyjnej nanoformulacji magneto-liposomowej z osadzoną w transferynie. *Nanotechnologia.* 2014; 25:055101. doi: 10.1088/0957-4484/25/5/055101.
- [116] Sanchez A., Chiriva-Internati M., Grammas P. Transdukcja PACAP38 chroni pierwotne neurony korowe przed uszkodzeniem neurotoksycznym. *Neurologia. Łotysz.* 2008; 448:52–55. doi: 10.1016/j.neulet.2008.10.021.

- [116] Miyamoto K., Tsumuraya T., Ohtaki H., Dohi K., Satoh K., Xu Z., Tanaka S., Murai N., Watanabe J., Sugiyama K. i in. PACAP38 hamuje uszkodzenia kory mózgowej u myszy z urazowym uszkodzeniem mózgu poprzez zwiększenie aktywności przeciwutleniającej. *J. Mol. Neurologia*. 2014; 54:370–379. doi: 10.1007/s12031-014-0309-4.
- [117] Kovesdi E., Tamas A., Reglodi D., Farkas O., Pal J., Toth G., Bukovics P., Doczi T., Buki A. Posttraumatic Administration of pituitary adenylan cyklase activating polipeptyd w centralnym uszkodzeniu opłucnowym płynu u szczurów. *Neurotoks. Rozdzielczość* 2008; 13:71–78. doi: 10.1007/BF03033558.
- [118] Ghadiri M., Młody premier, Traini D. Strategie mające na celu zwiększenie wchłaniania leków przez drogi nosowe i płucne. *Farmaceutyka*. 2019; 11:113. doi: 10.3390/farmaceutyka11030113.

ZASTOSOWANIE NOWYCH TECHNOLOGII W OTORYNOLARYNGOLOGII

**Szymon Trybuś, Paweł Łajczak, Kamil Józwik,
Julita Janiec, Bartłomiej Jurek, Krzysztof Żerdziński**

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

Abstrakt: Praca ta eksploruje współczesne metody diagnozy i leczenia różnorodnych schorzeń z zakresu otorynolaryngologii, w tym plastykę nosa, zaburzenia słuchu oraz porażenie fałdów głosowych, wykorzystując nowoczesne technologie, w tym sztuczną inteligencję (SI). Analizowane są różne aspekty diagnostyczne i terapeutyczne, takie jak analiza fotograficzna twarzy w kontekście plastyki nosa, rejestracja obrazu 3D w rekonstrukcji nosa, symulacje generowane przez SI w ocenie plastyki nosa, czy też stosowanie technik obrazowania 3D w rehabilitacji słuchowej pacjentów z implantami ślimakowymi. Dodatkowo, omawiane są nowatorskie podejścia do diagnozy niedowładów fałdów głosowych, jak elektromiografia krtani oraz głębokie uczenie w ocenie raka płaskonabłonkowego krtani. Wnioski podkreślają nieodłączną rolę ludzkiego czynnika w diagnozie i leczeniu, nawet w erze zaawansowanych technologii medycznych. Praca ta uwydatnia, że otorynolaryngolodzy korzystający z nowoczesnych metod są pionierami w przesuwaniu granic medycznego postępu.

Słowa kluczowe: otorynolaryngologia, sztuczna inteligencja, diagnostyka

Abstract: This paper explores modern methods of diagnosing and treating various disorders within the field of otolaryngology, including rhinoplasty, hearing impairments, and vocal fold paralysis, utilizing advanced technologies, including artificial intelligence (AI). Various diagnostic and therapeutic aspects are analyzed, such as photographic facial analysis in the context of rhinoplasty, 3D imaging for nasal reconstruction, AI-generated simulations in rhinoplasty assessment, and the use of 3D imaging techniques in the auditory rehabilitation of patients with cochlear implants. Additionally, innovative approaches to diagnosing vocal fold paralysis, such as laryngeal electromyography, and deep learning in evaluating laryngeal squamous cell carcinoma, are discussed. The conclusions emphasize the indispensable role of the human factor in diagnosis and treatment, even in the face of technological advancement. This paper highlights that otolaryngologists utilizing modern methods are pioneers in pushing the boundaries of medical progress.

Keywords: otolaryngology, artificial intelligence, diagnostics

Wstęp

Otorynolaryngologia jest dziedziną zajmującą się chorobami nosa, zatok przynosowych, uszu, jamy ustnej, gardła oraz krtani [1]. Jest to specjalizacja która niegdyś kojarzona była głównie z wycinaniem przerośniętych migdałków najczęściej podniebiennych bądź gardłowych, lecz teraz gdy dostęp do różnorodnych źródeł informacji jest ogromny, świadomość tego że otorynolaryngologia zajmuje się o wiele większym spectrum działań jest znaczna. W laryngologii wyróżniamy szereg podspecjalizacji takich jak foniatrya, audiologia, rynologia, otoneurologia, otorynolaryngologia dziecięca.

Podstawowym narzędziem laryngologa jest szpatała, lampa, wziernik oraz lusterko [2], a zakres badań oraz zabiegów obejmuje m.in. audiometrię, próby stroikowe, operacje zatok przynosowych, wycinanie nowotworów głowy i szyi, leczenie zaburzeń mowy.

Laryngologia dzięki nowoczesnym technikom badania, sztucznej inteligencji (SI), staje się dziedziną która stara się znaleźć rozwiązanie wielu najczęstszych i najcięższych schorzeń takich jak głuchota czy porażenie fałdów głosowych, ale także zajmuje się sprawami natury estetycznej, np. plastyką nosa. Autorzy tej pracy starają się przybliżyć nowoczesne metody diagnozy i leczenie wymienionych wyżej przykładowych schorzeń, wspomagając się pracami znajdującymi się na stronach takich jak PubMed.

Rhinoplastyka

Rhinoplastyka czyli plastyka nosa, na którą pacjenci decydują się ze względu na doznany wcześniej uraz lub po prostu nieestetyczny kształt. Nos stanowi centralną część twarzy, więc można rzec że oprócz roli fizjologicznej pełni również rolę reprezentatywną. Dawniej uważano też, że kształt nosa odzwierciedla ludzki charakter, stąd niektórzy ze specjalistów medycyny estetycznej, laryngologii, chirurgii szczękowo - twarzowej swoje zainteresowań skupiają na plastyce nosa, jego kształcie, rozmiarze i odpowiednich proporcjach [3].

Plastyka nosa a wiek pacjenta

Czy kształt i wielkość nosa może definiować nasz wiek? W pracy Dorfmana i inni [4] przeprowadzono retrospektywny przegląd kart i późniejszą analizę wszystkich pacjentów, którzy w latach 2014–2018 przeszli otwartą plastykę

nosa otrzymując zdjęcia pooperacyjne po 12 lub więcej tygodniach od zabiegu. Wszystkie zdjęcia analizowano za pomocą interfejsu Microsoft Azure Face API (Redmond, WA), który szacuje wiek pacjentów poprzez przycięcie twarzy ze zdjęcia, a następnie wyodrębnienie prognoz opartych na konwolucyjnej sieci neuronalnej (convolutional neural network, CNN) za pośrednictwem wielu głębokich sieci neuronowych. Łącznie 100 pacjentów ostatecznie spełniło kryteria włączenia do badania. Średni okres obserwacji pooperacyjnej w tej kohorcie wyniósł 29 tygodni (mediana 14 tygodni; zakres 12–64 tygodnie). Pacjenci byli w wieku od 16 do 72 lat (średnia 32,75 lat; mediana 28,00 lat; odchylenie standardowe 12,79 lat). Algorytm rankingowy CNN szacuje, że pacjenci przed operacją byli średnio o 0,03 roku starsi niż w rzeczywistości. Współczynnik korelacji pomiędzy rzeczywistym wiekiem a przewidywanym wiekiem przedoperacyjnym wyniósł $r = 0,91$. Badanie to pozwala na dokładne określenie wieku pacjenta i zastanowienie się nad zagadnieniem otwartej plastyki nosa, a problemami starzenia.

Rejestracja obrazu 3D, a rekonstrukcja nosa

Program FaceSkan posłużył razem z bazą danych w wirtualnym planowaniu rekonstrukcji ubytku nosa [5]. Pacjentów skanowano za pomocą FaceScan w celu uzyskania trójwymiarowego modelu twarzy, który przechowywano w bazie danych Extensible Neuroimaging Archive Toolkit (XNAT). W bazie danych przeprowadzono spersonalizowane wyszukiwanie i ocenę podobieństwa, aby znaleźć normalny model twarzy 3D o największym podobieństwie do pacjenta. Następnie te 2 modele zaimportowano do dedykowanego oprogramowania do rejestracji obrazu 3D, aby uzyskać model 3D części ubytku nosa oraz trójwymiarowy model twarzy 3D wirtualnej odbudowy podczas planowania przedoperacyjnego.. Cztery tygodnie po operacji wszczęcia nasady płata czołowego uzyskano pooperacyjny model 3D twarzy. Na koniec oceniono skuteczność kliniczną, porównując różnicę między planowanym przedoperacyjnym efektem, a pooperacyjnym modelem 3D twarzy. Wyniki wykazały, że kształt nosa pacjentów po operacji był dobry, a wyniki wykazały, że błąd maksymalny mieścił się w zakresie od 3,12 do 4,07 mm, a średni błąd od 0,92 do 1,04 mm, dzięki czemu można wnioskować że skany 3D i bazy danych stanowią dobry punkt odniesienia do rekonstrukcji ubytków nosa.

AIM vs. Otorynolaryngolog

W 2021 roku ukazała się bardzo ciekawa praca dotycząca symulacji wytworzonej przez model sztucznej inteligencji (artificial intelligence model, AIM)[6]. Celem było określenie, czy AIM jest w stanie naśladować kryteria chirurga w celu wygenerowania symulowanych obrazów estetycznej operacji plastyki nosa. Jest to przekrojowe badanie ankietowe przeprowadzone wśród lekarzy rezydentów i specjalistów z zakresu otolaryngologii, przeprowadzone w listopadzie 2019 r. podczas konferencji poświęconej plastyce nosa. Sekwencyjne obrazy symulacji plastyki nosa utworzone przez chirurga i AIM zostały pokazane losowo. Uczestnicy wykorzystali siedmiopunktową skalę Likerta do oceny poziomu zgodności z pokazanymi im obrazami symulacyjnymi, gdzie 1 oznaczało całkowity brak zgody, a 7 całkowitą zgodność. Na udział w badaniu zgodziło się 97 ze 122 lekarzy. Mediana poziomu zgodności pomiędzy uczestnikiem a chirurgiem wyniosła 6 (rozstęp międzykwartyłowy, czyli interquartile range - IQR 5-7); pomiędzy uczestnikiem a AIM wyniosła 5 (IQR 4-6), wartość $p < 0,0001$. Oceniający całkowicie lub częściowo zgadzali się z wynikami symulacji AIM w 68,4% przypadków (95% przedział ufności - confidence interval CI- 64,9–71,7). Całkowicie lub częściowo zgadzali się z symulacją chirurga w 77,3% przypadków (95% CI 74,2–80,3). AIM może naśladować kryteria estetyczne chirurga, aby wygenerować symulowany komputerowo obraz plastyki nosa. Może to pozwolić pacjentom na realistyczne oszacowanie możliwych wyników plastyki nosa przed osobistą konsultacją. Poziom wiarygodności badania wynosił 4.

Słuch

Za odbiór wrażeń słuchowych odpowiada ślimak - struktura kostno-błonista znajdująca się we wnętrzu piramidy kości skroniowej. W przestrzeni wypełnionej endolimfą - schodach środkowych - znajduje się właściwy narząd słuchu - narząd Cortiego, który łącząc się z nerwem słuchowym umożliwia odbiór bodźców dźwiękowych [7-11]. Jak podaje WHO [12], ponad 5% światowej ludności wymaga rehabilitacji celem skorygowania wad słuchu. Szacuje się, że do roku 2050, 1 na 10 osób będzie wymagała pomocy ze strony specjalisty przez jego ubytek.

Elektronaturalna stymulacja

Do długoterminowej ochrony słuchu w leczeniu częściowej głuchoty (PDT) stosuje się elektronaturalną stymulację (ENS) implantu ślimakowego [13]. W badaniu wzięło udział 12 dorosłych osób, żyjących z implantem ślimakowym, spełniających kryteria PDT-ENS. Wyniki były następujące: 7 na 12 pacjentów miało całkowitą ochronę słuchu (HP), zaś pozostała 5 częściowe HP. Z obserwacji zauważono znaczną poprawę rozumienia mowy w warunkach ciszy i hałasu. Wnioskować można że zastosowanie chirurgii małoinwazyjnej, pozwala na uzyskanie satysfakcjonujących wyników HP u pacjentów z PDT-ENS, umożliwiając im czerpanie korzyści z rozróżniania mowy, której nie mieliby w przypadku tradycyjnych aparatów słuchowych.

6 – cio etapowa technika okrągłego okienka

W jednym z badań przeprowadzonym w 2009 roku [14] Henryka Skarżyńskiego i in. na 19 dorosłych i 9 dzieciach, którym w latach 2002-2007 został wszczepiony implant ślimakowy z diagnozą częściowej głuchoty, wszczepiono owy implant z zastosowaniem techniki 6-cio etapowej okrągłego okienka. Już po niewielkim czasie od aktywacji implantu zauważono reakcję na słowa jednosylabowe. Dzięki opracowanej procedurze z okienkiem okrągłym i ograniczonemu wprowadzaniu elektrod, u pacjentów z częściową głuchotą można zachować słuch.

Rekonstrukcja ślimaka

Techniki obrazowania 3D są narzędziem które może być wykorzystywane w leczeniu i symulowaniu pooperacyjnych efektów wszczepienia implantu ślimakowego [15]. Zebrano dane kliniczne od pacjentów, u których zdiagnozowano hipoplazję ślimaka (cochlear hypoplasia, CH) i wadę rozwojową z niepełnym podziałem (incomplete division, IP), u których wszczepiono implant ślimakowy (cochlear implant, CI). Wyniki pooperacyjnej rehabilitacji mowy słuchowej oceniano za pomocą kategorii sprawności słuchowej i oceny zrozumiałości mowy. Celem tego badania było zbadanie związku między parametrami ślimakowymi a wynikami pooperacyjnymi. Dodatkowo opracowano model predykcyjny wyników pooperacyjnych przy użyciu algorytmu K-najbliższych sąsiadów (K-Nearest Neighbors, KNN). W badaniu dokonano selekcji cech na podstawie

obrazowania pacjentów i cech audiologicznych. Proces ten obejmował takie metody, jak usuwanie brakujących wartości, analiza korelacji i testy chi-kwadrat. Wyniki wykazały, że dwie specyficzne cechy, objętość ślimaka (V) i długość kanału ślimakowego (Cochlear ductus length, CDL), znacząco przyczyniły się do przewidywania wyników rehabilitacji słuchu i mowy u pacjentów z wadami ucha wewnętrznego. W zakresie rehabilitacji słuchu klasyfikacja KNN osiągnęła dokładność na poziomie 93,3%. Podobnie w przypadku rehabilitacji mowy klasyfikacja KNN wykazała dokładność na poziomie 86,7%. Więc objętość ślimaka i długość kanału ślimakowego mają znaczący wpływ na rehabilitację słuchu oraz mowy pacjentów z wadami ucha wewnętrznego. Technika rekonstrukcji 3D ma istotny wpływ na rokowanie implantacji ślimakowej.

Chat GPT-4 – w opiece pooperacyjnej

Na uwagę zasługuje także Chat GPT-4 i jego zdolność do informowania pacjenta w razie pytań pooperacyjnych [16]. Chatowi zadano 5 pytań związanych z pielęgnacją implantu ślimakowego. Celem było sprawdzenie wiarygodności jego odpowiedzi w przypadku gdy pacjent nie miałby możliwości kontaktu z personelem szpitalnym. Okazało się że Chat GPT-4 dostarczył informacji zgodnych z obowiązującymi zaleceniami, odpowiedzi były zrozumiałe i jasne dla pacjenta. Badanie to pokazało znaczny potencjał Chat'u GPT-4 w opiece pooperacyjnej.

Fałdy głosowe

Potocznie nazywane strunami głosowymi, parzyste fałdy znajdujące się poniżej przedsionka krtani, są to struktury składające się z więzadeł i mięśni, tkanki łącznej, naczyń krwionośnych i nerwów. Pokryte są nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, z błoną śluzową, w której znajdują się gruczoły zwilżające fałdy. Artykulacja możliwa jest dzięki zbliżaniu i oddalaniu fałdów głosowych oraz wprawianiu ich w ruch dzięki przepływowi powietrza. Porażenie nerwów krtaniowych prowadzi w najgorszym wypadku do braku możliwości przybliżania się fałdów głosowych, co w konsekwencji prowadzi do niemożności wypowiedzania słów, a więc do braku komunikacji werbalnej [17-20].

Zaburzenia fonacji a wideolaryngoskop

Podczas fonacji dochodzi do wibracji fałdów głosowych, wideorejestracja ich ruchów umożliwia sprawdzenie która część fałdów głosowych jest uszkodzona. Praca naukowa Ahmeda M Yousefa i inni [21] umożliwiła opracowanie schematu poruszania się fałdów głosowych. Na podstawie recytacji wiersza zdrowego wokalnie pacjenta opracowano prawidłowy schemat ruchów krtani. Zaprojektowana sieć została przeszkolona – metryki wydajności takie jak przecięcie przez sumę (IoU) i wynik Boundary F1 (BF) - wykazały wyniki na poziomie 0,82 IoU oraz 0,96 BF. Ocena również wykazała, że sieć określała dokładną segmentację krawędzi głowni, nawet podczas złożonych, nagłych zdarzeń fonacyjnych. Technika ta umożliwia w przyszłości określanie zaburzeń wibracyjnych.

Niedowład fałdów – LEMG

Niedowład „strun” głosowych można określić za pomocą sztywnego stroboskopu, laryngoskopu światłowodowego oraz elektromiografii krtani (Laryngeal electromyography, LEMG) [22]. Celem tego badania była ocena pacjentów z polipami fałdów głosowych za pomocą elektromiografii krtani, pod kątem obecności niedowładu fałdów głosowych oraz porównanie wyników przynosowego badania światłowodowego i sztywnego stroboskopu u pacjentów z polipami z prawidłowym LEMG i z niedowładem fałdów głosowych. 30 pacjentów z polipem fałdu głosowego przeszło przynosową laryngoskopię światłowodową, sztywną laryngostroboskopię i LEMG. Wyniki porównano pomiędzy pacjentami z niedowładem fałdów głosowych potwierdzonym LEMG i pacjentami z prawidłową LEMG. LEMG spowodowało rozpoznanie jednostronnego lub obustronnego niedowładu fałdów głosowych u 17 z 35 pacjentów (48,6%). Więcej mężczyzn niż kobiet z polipami fałdów głosowych miało niedowład fałdów głosowych ($p < 0,05$). W grupie pacjentów z niedowładem fałdów głosowych występowała większa rotacja osiowa i mniejsza ruchliwość fałdów głosowych, większa asymetria wysokości pionowej fałdów głosowych oraz mniejsza obecność rozciągnięcia podłużnego fałdów głosowych ($p < 0,05$). Przyśrodkowo-boczny ucisk fałdów głosowych i przybliżenie krtani w kierunku przednio-tylnym nie wykazały różnic pomiędzy grupami. Za pomocą sztywnej laryngostroboskopii nie stwierdzono znaczących różnic w charakterystyce fali wibracyjnej pomiędzy grupami. Niedowład fałdów głosowych występował u prawie połowy pacjentów z polipami fałdów głosowych. Niedowład fałdów głosowych można dokładnie

zdiagnozować jedynie za pomocą LEMG, przeznosowe badanie laryngoskopem światłowodowym, jest pomocne w rozpoznaniu niedowładu fałdów głosowych u pacjentów z polipami, lecz sztywna stroboskopia nie jest przydatna w identyfikacji niedowładu fałdów głosowych z polipami.

Krtani

Nieparzysty narząd będący łącznikiem tchawicy oraz gardła. Zbudowana z 6 –ciu chrząstek połączonych więzadłami. Dzieli się na 3 piętra: górne, zwane przedsionkiem, środkowe i dolne. W obrębie krtani wyróżniamy głośnię - czyli najwęzszą część jamy krtani, znajdującą się pomiędzy kieszonkami, a fałdami głosowymi. To właśnie w głośni powstaje dźwięk. Gdy fałdy głosowe wibrują słyszalne są głoski dźwięczne, gdy zaś są rozluźnione - bezdźwięczne. Choroby krtani są łatwo słyszalne, ze względu na to zaczynając od zwykłych zapaleń, kończąc na jej nowotworach są stosunkowo łatwo wykrywalne [23-24].

Wideolaryngostroboskopia

Celem jednej z prac była ocena leczenia operacyjnego i rehabilitacji pooperacyjnej dzięki zastosowaniu wideolaryngostroboskopu [25]. U 50 pacjentów w tym 34 mężczyzn i 16 kobiet w wieku 19-66 lat, leczonych z powodu obrzęków krtani, dokonywano pomiarów za pomocą skali percepcyjnej GRBAS oraz wideolaryngostroboskopu przed i po zastosowaniu rehabilitacji foniatrycznej. Według skali GRBAS u pacjentów z obrzękiem Reinckego i polipem fałdu głosowego uzyskano większą poprawę głosu w porównaniu z pacjentami z przewlekłym przerostowym zapaleniem krtani. W stroboskopii w każdym przypadku zauważono przesunięcie brzeżne i okluzję głośni po wyeliminowaniu obrzęku Reinckego i polipów fałdów głosowych. Najgorsze wyniki wykazano u pacjenta z brodawczakiem krtani. Dzięki wideolaryngostroboskopii możliwa jest klasyfikacja pacjentów, jak i dogłębne postępy leczenia.

Diagnostyka kliniczna raka płaskonabłonkowego

W 2021 roku Hu R i inni [26] pochyliłi się nad stworzeniem sztucznej inteligencji w której utworzono splotowate sieci neuronalne (CNN), do diagnostyki raka płaskonabłonkowego krtani (Larynx squamous cell carcinoma, LSCC). Zbadanie możliwości wykorzystania technologii sztucznej inteligencji

(AI) opartej na splotowej sieci neuronowej (CNN) do wspomaganie diagnostyki klinicznej raka płaskonabłonkowego krtani (LSCC) poprzez algorytm głębokiego uczenia. Opracowano głęboką CNN i zastosowano ją w endoskopii obrazowania wąskopasmowego (narrowband imaging, NBI) u 4 799 pacjentów ze zmianami w krtani, w tym 3 168 mężczyzn i 1 631 kobiet, w wieku od 21 do 87 lat, w latach 2015–2017 w szpitalu Beijing Tongren. Za pomocą prostej metody randomizacji wybrano obrazy NBI krtani 2 427 pacjentów (1 388 zmian łagodnych i 1 039 zmian LSCC) do szkolenia i korekcji modelu CNN. Pozostałe obrazy krtani NBI 2 372 pacjentów (w tym 1 276 zmian łagodnych i 1 096 zmian LSCC) wykorzystano jako zestaw danych do walidacji w celu porównania wyników badań CNN i otolaryngologów. Do testu Chi-kwadrat w celu obliczenia dokładności, czułości i swoistości sztucznej inteligencji i otolaryngologów wykorzystano oprogramowanie SPSS 21.0. Do oceny zdolności diagnostycznej algorytmu dla obrazów NBI wykorzystano obszar pod krzywą (area under the curve, AUC) krzywej działania odbiornika (receiver operating curve, ROC). Dokładność, czułość i swoistość przewidywań NBI wyniosła odpowiednio 90,91% (AUC=0,96), 90,12% i 91,53%, co odpowiada przewidywaniom otolaryngologów (dokładność, czułość i swoistość wyniosły 91,93±3,20%, 91,33±3,25% i 93,02±2,59%.

Wnioski

Z analizy przedstawionych danych wynika, że otorynolaryngologia, będąca gałęzią medycyny zajmującą się chorobami nosa, gardła, uszu, jamy ustnej oraz krtani, odgrywa kluczową rolę w diagnostyce, leczeniu i opiece nad pacjentami z różnorodnymi schorzeniami. Tradycyjne metody diagnostyczne, takie jak wideolaryngoskopia czy elektronaturalna stymulacja, są uzupełniane przez nowoczesne technologie, w tym sztuczną inteligencję (SI), obrazowanie 3D czy wideolaryngostroboskopię, co pozwala na bardziej precyzyjne diagnozy i skuteczniejsze interwencje terapeutyczne.

Wdrażanie nowoczesnych technologii w praktyce klinicznej otwiera nowe perspektywy w leczeniu wielu chorób, takich jak głuchota, porażenie fałdów głosowych czy wady nosa, poprzez bardziej spersonalizowane podejścia terapeutyczne. Elektronaturalna stymulacja (ENS) implantu ślimakowego wykazuje obiecujące wyniki w leczeniu częściowej głuchoty, co umożliwi pacjentom czerpanie korzyści z rozróżniania mowy, których nie mieliby w przypadku tradycyjnych aparatów słuchowych. Ponadto, wykorzystanie obrazowania 3D

w rekonstrukcji nosa pozwala na dokładniejsze planowanie operacji oraz osiągnięcie satysfakcjonujących wyników estetycznych.

Sztuczna inteligencja, dzięki zaawansowanym algorytmom uczenia maszynowego, znajduje zastosowanie w różnych obszarach otorynolaryngologii. Praca naukowa wykorzystująca splotowe sieci neuronowe (CNN) do diagnozy raka płaskonabłonkowego krtani (LSCC) pokazuje potencjał SI w wspomaganium lekarzy w diagnostyce chorób nowotworowych, co może prowadzić do szybszego wykrywania i skuteczniejszego leczenia nowotworów krtani.

Nieocenioną rolę odgrywa również rozwój technologiczny w obszarze komunikacji między pacjentem a personelem medycznym. Wykorzystanie Chat GPT-4 w opiece pooperacyjnej umożliwia pacjentom uzyskanie odpowiedzi na pytania związane z pielęgnacją implantu ślimakowego czy innymi zagadnieniami pooperacyjnymi, co przyczynia się do poprawy jakości opieki pacjenta.

Wraz z rozwojem technologicznym otorynolaryngologia przekracza granice tradycyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych, stając się dziedziną interdyscyplinarną, która łączy w sobie naukę, technologię i praktykę kliniczną. Zastosowanie nowoczesnych technologii nie tylko poprawia skuteczność leczenia, ale również zwiększa komfort pacjenta i umożliwia bardziej precyzyjne dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta.

Jednakże, pomimo postępów technologicznych, nadal istnieją wyzwania, takie jak dostępność i koszty nowoczesnych technologii oraz konieczność ciągłego doskonalenia umiejętności personelu medycznego w obszarze obsługi tych technologii. Ponadto, konieczne jest dalsze badanie i rozwijanie nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych w celu zwiększenia efektywności leczenia oraz poprawy jakości opieki nad pacjentami.

Wnioski te podkreślają znaczenie ciągłego rozwoju technologicznego w otorynolaryngologii oraz konieczność ścisłej współpracy między lekarzami a technologami w celu wykorzystania pełnego potencjału nowoczesnych technologii w praktyce klinicznej.

Referencje

- [1] Cambridge Dictionary. OTORHINOLARYNGOLOGY | meaning in the Cambridge English Dictionary. Cambridge.org. Published October 16, 2019. <https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/otorhinolaryngology>

- [2] Księżyc J. Otolaryngolog (otolaryngolog, laryngolog) – czym się zajmuje, jakie choroby leczy. www.mp.pl. Published November 7, 2022. Accessed April 1, 2024. <https://www.mp.pl/pacjent/poradnik-swiadomego-pacjenta/310146>
- [3] Korekcja nosa. Wikipedia. Published March 26, 2023. Accessed April 1, 2024. https://pl.wikipedia.org/wiki/Korekcja_nosa
- [4] Dorfman R, Chang I, Saadat S, Roostaeian J. Making the Subjective Objective: Machine Learning and Rhinoplasty. *Aesthetic Surgery Journal*. 2019;40(5):493-498. doi:<https://doi.org/10.1093/asj/sjz259>
- [5] Zeng W, Chen G, Ju R, Yin H, Tian W, Tang W. The Combined Application of Database and Three-Dimensional Image Registration Technology in the Restoration of Total Nose Defect. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2018;29(5):e484-e487. doi:<https://doi.org/10.1097/scs.0000000000004500>
- [6] Chinski H, Lerch R, Tournour D, Chinski L, Caruso D. An Artificial Intelligence Tool for Image Simulation in Rhinoplasty. *Facial Plastic Surgery*. 2021;38(02):201-206. doi:<https://doi.org/10.1055/s-0041-1729911>
- [7] W. Baturo. *Biologia*. Vol 2. Wydawnictwo Naukowe PWN; 2011:27.
- [8] T. Cichocki, Litwin J, Mirecka J. *Kompendium Histologii*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2016:432.
- [9] Sang Q, Li W, Xu Y, et al. ILDR1 deficiency causes degeneration of cochlear outer hair cells and disrupts the structure of the organ of Corti: a mouse model for human DFNB42. *Biology Open*. 2015;4(4):411-418. doi:<https://doi.org/10.1242/bio.201410876>
- [10] Reicher M, Bochenek A. *Anatomia Człowieka*. Vol 5. Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2012.
- [11] Becker W, Hans Heinz Naumann, Carl Rudolf Pfaltz, Claus Herberhold, Ernst Kastenbauer. *Choroby Uszu, Nosa i Gardła*. Bel Corp; 1999.
- [12] World Health Organization. Deafness and hearing loss. WHO. Published February 2, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>

- [13] Skarzynski H, Lorens A, Dziendziel B, Rajchel Joanna J, Matusiak M, Skarzynski Piotr H. Electro-Natural Stimulation in Partial Deafness Treatment of Adult Cochlear Implant Users: Long-Term Hearing Preservation Results. *ORL*. 2019;81(2-3):63-72. doi:<https://doi.org/10.1159/000497060>
- [14] H. Skarżyński, Lorens A, Piotrowska A, Podskarbi-Fayette R. Results of Partial Deafness Cochlear Implantation Using Various Electrode Designs. *Audiology and Neuro-otology*. 2009;14(Suppl. 1):39-45. doi:<https://doi.org/10.1159/000206494>
- [15] Weng J, Xue S, Wei X, et al. Machine learning-based prediction of the outcomes of cochlear implantation in patients with inner ear malformation. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. Published online February 14, 2024. doi:<https://doi.org/10.1007/s00405-024-08463-w>
- [16] Aliyeva A, Sari E, Alaskarov E, Rauf Nasirov. Enhancing Postoperative Cochlear Implant Care With ChatGPT-4: A Study on Artificial Intelligence (AI)-Assisted Patient Education and Support. *Cureus*. Published online February 9, 2024. doi:<https://doi.org/10.7759/cureus.53897>
- [17] niemy-II - definicja, synonimy, przykłady użycia. sjp.pwn.pl. Accessed April 1, 2024. <https://sjp.pwn.pl/sjp/niemy-II>
- [18] Zagor M. Porażenie fałdów głosowych - przyczyny, objawy i leczenie. www.mp.pl. Published March 23, 2023. Accessed April 1, 2024. <https://www.mp.pl/pacjent/otolaryngologia/choroby/choroby-krtani/106179>
- [19] B. Kazimierz Gołąb, Władysław Zygmunt Traczyk, Karasek M. *Anatomia I Fizjologia Człowieka*. PZWL; 1986:196.
- [20] Bochenek A. *Anatomia Człowieka*. Vol 2. Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2004:376.
- [21] Akbulut S, Inan RA, Altintas H, Gul I, Berk D, Paksoy M. Vocal fold paresis accompanying vocal fold polyps. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;272(1):149-157. doi:<https://doi.org/10.1007/s00405-014-3227-8>

- [22] Yousef AE, Deliyiski DD, Stephanie, Alessandro de Alarcon, Orlikoff RF, Naghibolhosseini M. A Deep Learning Approach for Quantifying Vocal Fold Dynamics During Connected Speech Using Laryngeal High-Speed Videoendoscopy. 2022;65(6):2098-2113. doi:https://doi.org/10.1044/2022_jslhr-21-00540
- [23] Fried M. Ear, Nose, and Throat Disorders. Merck Manuals Consumer Version. Published September 2021. <https://www.merckmanuals.com/home/ear>
- [24] Encyklopedia PWN: źródło wiarygodnej i rzetelnej wiedzy. encyklopedia.pwn.pl. Accessed April 1, 2024. <https://encyklopedia.pwn.pl/haslo/glosnia>
- [25] Kluch W, Olszewski J. Ocena wyników leczenia przewlekłych przerostowych zapaleń krtani na podstawie badania wideolaryngostroboskopowego. Otolaryngologia Polska. 2008;62(6):680-685. doi:[https://doi.org/10.1016/s0030-6657\(08\)70339-1](https://doi.org/10.1016/s0030-6657(08)70339-1)
- [26] Hu R, Zhong Q, Xu Z, et al. Application of deep convolutional neural networks in the diagnosis of laryngeal squamous cell carcinoma based on narrow band imaging endoscopy. Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery. 2021;56(5):454-458. doi:<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115330-20200927-00773>

ZARYS FIZJOTERAPII PO CESARSKIM CIĘCIU, ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM ROLI FIZJOTERAPEUTY W PROCESIE DIAGNOSTYCZNO- LECZNICZYM

Agata Jęczmyk, Paulina Jaruga, Martyna Żurek

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

Abstrakt: Cesarskie cięcie to jedna z najczęściej wykonywanych procedur operacyjnych, przeprowadzanych na całym świecie. Zespół, składający się z lekarza, pielęgniarki, fizjoterapeuty, dietetyka oraz psychologa, powinien być skoncentrowany na profilaktyce powikłań, w której istotną rolę odgrywa edukacja, ale i również fizjoterapia w okresie połogu. Celem poniżej pracy, jest zwrócenie uwagi na istotę pracy fizjoterapeuty, poprzez omówienie wczesnej pionizacji, aż po terapię blizny, wraz z podkreśleniem przebiegu oraz wskazań do cesarskiego cięcia. W toku przygotowania niniejszego manuskryptu przeanalizowano publikacje dostępne na platformie PubMed. 74 prace wyszukano z wykorzystaniem słów kluczowych „cesarean scar”, 113 prac pod słowami kluczowymi „physiotherapy cesarean section”. Przystudiowane badania wykazały, iż wczesna pionizacja oraz fizjoterapia przyłożkowa istotnie wpływają na szybszą rekonwalescencję pacjentek po przebytych zabiegach. Ponadto, odgrywają one istotną rolę w zapobieganiu powstawania chorób zakrzepowo-zatorowych. Wykazano również potrzebę kontynuacji fizjoterapii po opuszczeniu placówki medycznej. Ma to na celu jak największe przywrócenie sprawności fizycznej sprzed okresu ciąży, korekcję postawy, wzmocnienie mięśni oraz mobilizację blizny, za pomocą ćwiczeń, masażu i zabiegów fizykalnych. Zauważono relatywnie małą ilość badań naukowych, traktujących o opiece kobiety w okresie poporodowym po przebytych cesarskim cięciu. W związku z powyższym, konieczne są dalsze badania nad skutecznością poszczególnych metod wykorzystywanych w fizjoterapii celem weryfikacji ich skuteczności na szerszej grupie pacjentek. Ponadto pozwoli to wyróżnić idee potrzebne wcześniejszej interwencji fizjoterapeuty podczas okresu regeneracji po przebytych zabiegach.

Słowa kluczowe: cięcie cesarskie; blizna; powikłania ciąży; metody fizjoterapii

Abstract: Cesarean section is one of the most common surgical procedures performed around the world. The team, consisting of a doctor, nurse, physiotherapist, nutritionist and psychologist, should be focused on the prevention of complications, in which education, but also physiotherapy in the postpartum period, plays an important role. The purpose of the following paper, is to highlight the essence of the physiotherapist's work, through a discussion of early uprighting to scar therapy, along with highlighting the course and indications for cesarean section. In the course of preparing this manuscript, publications available on the PubMed platform were analyzed. 74 papers were searched using the keywords "cesarean scar", 113 papers under the keywords "physiotherapy cesarean section". The studies studied showed that early uprightization and bedside physiotherapy significantly affect faster recovery of patients after the procedure. In addition, they play an important role in preventing thromboembolic diseases. The need to continue physiotherapy after leaving the medical facility has also been demonstrated. This is aimed at restoring pre-pregnancy physical condition as much as possible, correcting posture, strengthening muscles and mobilizing the scar, with the help of exercises, massage and physical treatments. It was observed that there is a relatively small amount of scientific research treating the care of a woman in the postpartum period after a cesarean section. Therefore, further research is needed on the effectiveness of the various methods used in physiotherapy to verify their efficacy on a wider group of patients. In addition, this will help distinguish the idea of the earlier intervention by a physiotherapist during the post-cesarean recovery period.

Key words: Cesarean Section; Cicatrix; Physical Therapy Modalities; Pregnancy Complications

Wstęp

Cesarskie cięcie, to jeden z najczęściej wykonywanych zabiegów na świecie. W Polsce, 42,3% z wszystkich porodów w przedziale czasowym 2010-2023 zostało rozwiązanych powyższą techniką [1]. Jest to wysoki wynik, szczególnie biorąc pod uwagę stanowisko WHO, które podkreśla, iż idealny poziom wykonywanych cięć cesarskich powinien oscylować w granicy od 10 do 15% odnosząc do całkowitej liczby porodów. Podstawą do prowadzenia fizjoterapii jest znajomość jednostek chorobowych, w celu odpowiedniego dobrania terapii oraz dawkowania zabiegów fizykalnych.

Metodologia

W toku przygotowania niniejszego manuskryptu przeanalizowano publikacje dostępne na platformie PubMed. 74 prace wyszukano z wykorzystaniem słów kluczowych „cesarean scar”, 113 prac pod słowami kluczowymi „physiotherapy cesarean section”. 3 prace ujęte w analizie, wyselekcjonowano poprzez platformę Google Scholar pod słowami kluczowymi „pionizacja po cięciu cesarskim”. Do pracy włączono 10 prac znalezionych spoza klucza wyszukiwania [Porody i opieka okołoporodowa - ezdrowie.gov.pl, ezdrowie.gov.pl, Czajkowski K. Cesarean

section - what is method what in principle we operate; WHO recommendation on prophylactic antibiotics for women undergoing caesarean section. Geneva: World Health Organization; 2021; Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące cięcia cesarskiego z roku 2018; Majchrzycki M, Seremak-Mrozikiewicz A, Kulczyk A, Lipiec J. Kinesiotherapy in women after gynecological surgeries. pm. 2012; Prądy TENS. Medycyna Praktyczna. Dostęp 16.08.2024.; Daniszewska-Jarząb I, Jarząb S. Manual scar therapy on the example of a caesarean section scar. Aesth Cosmetol Med. 2021; Bringeland NE, Bøger D. Terapia blizn. Wrocław: Wyd. MedPharm; 2020; Chochowska M. Praca z blizną po operacji cesarskiego cięcia ze szczególnym uwzględnieniem technik stosowanych w późnym okresie pooperacyjnym. Rehabilitacja. 2018 oraz Lubczyńska A, Garnarczyk A, Wcisło-Dziadecka D. Effectiveness of various methods of manual scar therapy. Skin Research and Technology 2023] ze względu na ich znaczną istotność w odniesieniu do analizy sytuacji położnic w Polsce.

Cesarskie cięcie- uzyskanie dostępu, technika zamknięcia

Najczęściej wykorzystywanymi technikami dostępu jest sposób Pfannenstiela oraz sposób Misgav–Ladach [2].

Cięcie metodą Pfannenstiela rozpoczyna się łukowatym nacięciem skóry nad spojeniem łonowym. Po odpreparowaniu tkanki tłuszczowej oraz powięzi, następuje przecięcie w linii pośrodkowej mięśni prostych brzucha oraz mięśni piramidowych. Otwarcie otrzewnej kontynuowane jest w linii pośrodkowej, następnie macica zostaje otwarta metodą Kerra. Po wydobyciu dziecka, macica jest zszywana z wykorzystaniem dwóch warstw szwów ciągłych [2].

Metoda Misgav–Ladach polega na wykonaniu pierwszego nacięcia 3 centymetry pod linią wyznaczaną przez kolce biodrowe przednie górne. Odpreparowanie styku mięśni prostych brzucha następuje poprzez nacięcie powięzi. Macica jest uwidaczniata poprzez manualne rozszerzenie powłok brzusznych oraz otrzewnej. Nacięcie w linii nad załamkiem pęcherzowo-macicznym pozwala na otwarcie jamy narządu. Po standardowym wyjęciu dziecka oraz ręcznym wydobyciu łożyska, macicę zamyka się szwem ciągłym, przy użyciu nici wchłaniających. [2].

Profilaktyka powikłań

Przerwanie ciągłości tkanek narządu w zdrowym organizmie człowieka, prowadzi do procesów mających za zadanie przywrócić ich integralność i w jak

największym stopniu jego uprzednie funkcje [4]. Rozważając konieczność przeprowadzenia omawianej operacji, należy wziąć pod uwagę również powikłania mogące dotknąć zarówno matkę, jak i nowonarodzone dziecko. Profilaktyka powikłań pozabiegowych może znacząco skrócić pobyt pacjentek wraz dziećmi w szpitalu oraz uchronić przed obciążeniem psychicznym jakie powyższe za sobą niosą.

Przedoperacyjne

Styl życia

Wgłębienie myometrium macicy inaczej zwane niszą (Isthmocele) lub Cesian Scar Defects (CSD) to powikłanie, któremu często towarzyszy martwica, włóknienie tkanek, stan zapalny, adenomioza oraz ostatecznie rozejście rany [5]. Szacuje się, że dotyka to od 20 do 70% kobiet po przebytych cięciach cesarskim. [6]. Verberkt C, Lemmers M, de Vries R, Stegwee SI, de Leeuw RA, Huirne JAF klasyfikują wgłębienie jako grubość szczątkowej tkanki mięśniowej na poziomie co najmniej 2 milimetrów, natomiast Baldini GM, Lot D, Malvasi A, et al. systematyzację tę rozpoczynają od 2,5 -3 milimetrów. Pierwsze objawy związane są z bolesnymi miesiączkami oraz plamieniem menstruacyjnym. Czynniki ryzyka stanowią wcześniejsze wielokrotnie przeprowadzane cesarskie cięcia, wysoka wartość BMI oraz palenie tytoniu. [5, 6].

Cukrzyca ciążowa

Cukrzyca ciążowa zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych. Należy wspomnieć, iż jak inne typy cukrzycy, silnie powiązana jest ze zmniejszoną rekrutacją fibroblastów, uczestniczących w formowaniu się blizny [6]. Kontrola poziomu glukozy we krwi, zarówno przed jak i w trakcie hospitalizacji, może odgrywać kluczową rolę w procesie gojenia się rany.

Antybiotykoterapia profilaktyczna

Antybiotykoterapia może odgrywać kluczową rolę w profilaktyce infekcji rany. WHO zaleca stosowanie cefalosporyn I i II generacji. Nie zaleca się podawania cefalosporyn III generacji, z uwagi na szerokie spektrum działania, co może prowadzić do zaindukowania antybiotykoodporności. Istnieją rozbieżności w kwestii zalecanego czasu podaży farmaceutyków przez rozpoczęciem zabiegu. WHO rekomenduje podanie leków w okresie od 30 do 60 minut, natomiast Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników skracają ten czas do przedziału od 10 do 30 minut [7, 3]. Przygotowanie skóry powinno obejmować antyseptykę z zastosowaniem chlorheksydy 3 minuty przed pierwszym cięciem [8].

*Śródoperacyjne**Osocze bogatopłytkowe*

Jednymi z częstszych powikłań po cesarskim cięciu są krwiaki, powstawanie surowiczaków oraz zakażenia rany. Częstość występowania powyższych szacuje się na poziomie od 3% do 15%. Barwijuk M, Pankiewicz K, Gałaś A, et al. w przeprowadzonym badaniu wykazali skuteczny wpływ śródoperacyjnej podaży osocza bogatopłytkowego na zmniejszenie się powierzchni oraz głębokości rany. 90 dni po przeprowadzonym zabiegu w grupie badanej zaobserwowano lepsze ukrwienie w obrębie blizny w zestawieniu do grupy kontrolnej [8].

Technika zamykania powłok

W punkcie 1 szczegółowo omawiającym metodę Pfannenstiela wspomniano o zszyciu mięśnia macicy podwójnym szwem ciągłym. Uzasadniają to badania naukowe, które wykazały silną korelację pomiędzy zastosowaniem pojedynczego szwu w trakcie zamykania myometrium, a wzrostem ryzyka powstania nisy. Użycie szwu ciągłego wiąże się również z większym ubytkiem tkanki, co powoduje osłabienie ukrwienia w obrębie rany, a w konsekwencji jej wydłużony okres gojenia. W przeanalizowanych doniesieniach udowodniono, iż zszycie mięśnia dwoma warstwami szwów ciągłych do zwiększenia grubości myometrium oraz rzadszego wystąpienia bolesnych miesiączek w porównaniu do zamknięcia jednowarstwowego. [6, 9]. Sharma C, Sharma S, Soni A w przeprowadzonym randomizowanym badaniu kontrolnym, przeprowadzonym na grupie 200 pacjentek analizującym zastosowanie nici Poliglecaprone-25 oraz Polyglactin-910 nie wykazali różnic w częstotliwości występowania powikłań związanych z ranami oraz estetyką blizny. Prowadzi to do wniosku, iż rodzaj używanych nici chirurgicznych nie wpływa na zmniejszenie negatywnych skutków związanych z przeprowadzonym zabiegiem [10].

*Pooperacyjne**Prewencja chorób zakrzepowo-zatorowych*

Cesarskie cięcie dziesięciokrotnie zwiększa ryzyko powstania choroby zakrzepowo-zatorowej. Profilaktyka poporodowa u kobiet nie będących w grupie ryzyka, obejmuje doustne przyjmowanie płynów oraz wczesną pionizację. Grupę, w której powinno zastosować się długotrwałą profilaktykę poporodową, tj. trwającą od 6 do 8 tygodni stanowią pacjentki z podwyższonym ryzykiem wystąpieniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej z różnych przyczyn. Rekomenduje się wprowadzenie prewencji krótkotrwa-

łej (2-7 dni) u kobiet z bezobjawową trombofilią lub BMI > 40. Wdrożenie powyższego postępowania uzasadnia obecność co najmniej dwóch z wymienionych poniżej czynników:

- wiek powyżej 35 roku życia
- BMI > 30
- ilość przeżytych ciąż > 3
- przeprowadzenie procedury cesarskiego cięcia bez wskazań nagłych
- znaczne żylaki kończyn dolnych
- Nikotynizm
- Infekcje
- Unieruchomienie
- stan przedrzucawkowy
- poród trwający dłużej niż 24 godziny
- zabiegi poporodowe.

Wystąpienie jednego z wymienionych wskazań stanowi podstawę do podania heparyny drobnocząsteczkowej [3].

Pielęgnacja rany

Higiena uszkodzonych tkanek ma decydujący wpływ na tempo ich gojenia. Przemycanie rany chlorkiem sodu o stężeniu 0,9%, znacząco zmniejsza ryzyko powstania krwiaków ($p=0.040$) oraz surowiczaków ($p=0.005$) [11]. Należy pamiętać, iż czas oraz środowisko w jakim goiła się rana będzie oddziaływało na głębokość i powierzchnię blizny.

Fizjoterapia

W ostatnich czasach obserwuje się coraz większe zainteresowanie fizjoterapią uroginekologiczną. Wynika to zarówno z rosnącej świadomości pacjentek na temat swojego ciała w okresie ciąży jak położu oraz samych fizjoterapeutów dostrzegających swoistą niszę w tej dziedzinie. Opieka sprawowana nad przyszłą matką, obejmuje przede wszystkim edukację, naukę utrzymania prawidłowej postawy ciała, ergonomię posturalną w opiece nad dzieckiem, podniesienie ogólnej wydolności organizmu, a w ostatnich miesiącach utrzymanie uzyskanych efektów celem zmniejszenia dolegliwości oraz powikłań po donoszonej ciąży. Choć powyższe wydaje się oczywiste zarówno dla personelu medycznego jak i dla pacjentów, tak w ramach NFZ, w okresie ciąży oraz położu przysługuje jedynie dziesięć wizyt u fizjoterapeuty, z czego od 6 do 8 można zrealizować przed rozwiązaniem ciąży. Alarmujące jest również badanie ankietowe, przeprowadzone w 2023 roku

przez Kulik A, Plucińska P, Chochowska M., które wykazało, że z grupy 112 kobiet tylko 11 z nich miało możliwość konsultacji z fizjoterapeutą. Co więcej, jedynie 25 pacjentek po opuszczeniu placówki medycznej udało się na wizytę do fizjoterapeuty. 57% kobiet, które na taką się nie zgłosiły, nie było nawet doedukowanych o takiej możliwości [12].

Wczesna rehabilitacja

Ćwiczenia krążeniowo-oddechowe

Proces uruchomienia pacjentki, bezwzględnie powinien rozpocząć się ćwiczeniami przeciwzakrzepowymi, wykonywanymi w kierunku od części dystalnych do proksymalnych kończyn. Pierwsze tego typu działania należy rozpocząć jak najszybciej od momentu zakończonej procedury. Metodologia opiera się na wykonywaniu ruchów zgięcia oraz wyprostów we wszystkich płaszczyznach, w celu zmobilizowania pompy mięśniowej. Czas trwania, dobór powtórzeń oraz serii zależny jest wyłącznie od stanu oraz samopoczucia pacjentki. Aby zapobiec zanikom mięśniowym, można również zalecić wykonywanie ćwiczeń izometrycznych, czyli skurczów mięśni bez zmiany ich długości [13]. Doskonałą metodą na odpoczynek oraz wyrównanie oddechu między wykonywanymi ćwiczeniami, są ćwiczenia oddechowe. Zważając na ranę w obrębie jamy brzusznej, należy wykonywać je torem piersiowym [14].

Pionizacja

Uruchamianie pacjentki można rozpocząć 12 godzin po cesarskim cięciu, a nawet i w ciągu 8 godzin, jeżeli stan pacjentki na to pozwala [15]. W tak relatywnie krótkim czasie po zabiegu, środki anestetyczne wciąż mogą pozostać w organizmie, co przy zmianie pozycji z leżącej na siedzącą lub siedzącej na stojącą zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zawrotów głowy, utraty równowagi lub w skrajnych przypadkach omdleń. Wówczas, obowiązkowa jest obecność fizjoterapeuty, położnej lub pielęgniarki w celu asekuracji i odpowiedniej reakcji [13].

Całość powinna być wykonana powoli, z zachowaniem ostrożności i nieustanną obserwacją pacjentki. Przy zmianie pozycji pacjentka powinna podtrzymywać powłoki brzuszne w okolicy rany przedramieniem, zapobiegając potencjalnemu rozejściu rany oraz wystąpieniu bólu, który wynikać będzie z sił

grawitacji działających na powiększone i osłabione tkanki.

Wczesna pionizacja przede wszystkim ma na celu umożliwić szybszy powrót pacjentki do sprawności przed cesarskim cięciem, a tym samym odzyskanie sił pozwalających na opiekę noworodkiem. Ponadto stanowi to doskonałą profilaktykę przeciwzakrzepową, która nie wymaga użycia dodatkowych leków [16].

Techniki relaksacyjne

Tavallali F, Vahedparast H, Hajinezhad F, Bagherzadeh R. wykazali istotne statystycznie zmniejszenie bólu w skali VAS po przebytych cesarskim cięciu, w grupie, u której zastosowano relaksację stóp ($P = 0.001$) oraz w grupie, u której zastosowano technikę relaksacyjną Bensona ($P = 0.003$), w odniesieniu do grupy kontrolnej. Ponadto, w obu grupach badanych, zaobserwowano zwiększoną częstotliwość karmienia piersią porównując do grupy kontrolnej w której powyższych metod nie zastosowano [17]. Aksu S, Palas Karaca P. w przeprowadzonym badaniu nad wpływem zastosowania relaksacji stóp na laktację potwierdzili zwiększenie masy ciała noworodków w pierwszej oraz drugiej dobie po cesarskim cięciu, w grupie badanej, zestawiając masę ciała noworodków z grupą kontrolną ($t = 4.789$, $p = 0.0000$; vs $t = 4.444$, $p = 0.000$) [18]. Mając na względzie powyższe badania, można w miarę możliwości uzupełnić wczesną rehabilitację w placówce medycznej o ćwiczenia relaksujące pacjentkę i nauczyć ją skutecznych technik walki ze stresem, a tym samym pośrednio wpływać na ból obecny po przebytej operacji.

Masaż tkanek głębokich

Masaż tkanek głębokich (DTM) to terapia skupiająca się na strukturach mięśniowych oraz powięziowych. W przeciwieństwie do masażu klasycznego, jest on skupiony na ściśle określonym punkcie bólowym. Güney E, Uçar T. w przeprowadzonym randomizowanym badaniu wykazali, że masaż okolicy obręczy barkowej, przeprowadzony odpowiednio 10 oraz 22 godziny po przebytych zabiegu, istotnie statystycznie zmniejsza dolegliwości bólowe, oceniane w skali VAS. W grupie badanej w kolejnych czterech pomiarach uzyskano następujące wartości (skala VAS): 72.92 ± 10.41 ; 30.87 ± 9.32 ; 52.08 ± 9.93 ; 17.51 ± 6.15 . Procedurę wykonywano w pozycji bocznej. W jednej kończynie dolnej zachowano zgięcie w stawie biodrowym oraz kolanowym wynoszące 90° , natomiast drugą, ustabilizowano z wykorzystaniem poduszki. Masaż przeprowadzano przez czas 15-20

minut. Biorąc pod uwagę wyżej wymienione wyniki oraz relatywnie krótki czas trwania terapii, należałoby rozważyć wdrożenie powyższego postępowania jako złotego standardu we wczesnej rehabilitacji położnic po cesarskim cięciu [19].

Rehabilitacja po opuszczeniu szpitala

W trakcie pobytu w placówce medycznej, priorytetem jest pionizacja pacjentki, aby mogła być ona w pełni samodzielna w zakresie samoobsługi oraz pielęgnacji dziecka. Po opuszczeniu szpitala wciąż musi pozostać pod opieką specjalistów. Najczęstsze problemy z jakimi pacjentki po przebytych cesarskim cięciu zgłaszają się do fizjoterapeuty to bóle kręgosłupa, nietrzymanie moczu podczas aktywności fizycznych, dyskomfort w obrębie blizny oraz problemy z wypróżnianiem [12]. Związane jest z tym osłabienie mięśni, na które wpłynął okres ciąży oraz operacja cesarskiego cięcia. Niewydolne tkanki narażone są na dodatkowe obciążenie w postaci podnoszenia dziecka, które z dnia na dzień przybiera na wadze. W drodze kompensacji, formuje się nieprawidłowa postawa ciała, mogąca w późniejszym czasie obrazować się jako pogłębienie krzywizn kręgosłupa.

6.1 Wzmacnianie mięśni brzucha oraz mięśni dna miednicy

Johannessen HH, Frøshaug BE, Lysåker PJG, et al. wykazali, iż przebyte cesarskie cięcie wiązało się ze znacznie zmniejszonym ryzykiem występowania nietrzymania w porównaniu z porodem naturalnym ($P < .001$). Niemniej jednak, u kobiet po przebytej procedurze cesarskiego cięcia powyższy problem nie jest rzadkością. Trening mięśni dna miednicy, na które składają się mięsień dźwigacz odbytu, mięsień zwieracz zewnętrzny odbytu, mięsień zwieracz cewki moczowej, mięsień guziczny, mięsień opuszkowo-gąbczasty, mięsień kulszowo-jamisty, mięsień poprzeczny głęboki oraz powierzchowny krocza, może znacząco pomóc w przywróceniu kontroli nad oddawaniem moczu, a tym samym poprawić komfort życia pacjentki [20].

Istotnym elementem fizjoterapii po przebytej ciąży jest wzmocnienie mięśni posturalnych. Iqra Nayyab, Misbah Ghous, Syed Shakil ur Rehman, Irum Yaqoob przeprowadzili badania nad efektywnością ćwiczeń wzmacniających mięśnie wchodzących w skład tak zwanego Core (tj. przeponę, mięsień wielodzielny, mięśnie dna miednicy, mięsień poprzeczny brzucha, mięśnie skośne wewnętrzne brzucha), przeprowadzanych pod nadzorem osoby wykwalifikowanej, w zestawieniu z efektywnością tych samych ćwiczeń, wykonywanych samodzielnie

przez pacjentki, bez udziału instruktora. Wykazano istotne statystycznie ($p < 0.05$) zmniejszenie bólu w odcinku lędźwiowym, zwiększenie stabilności oraz siły mięśniowej w grupie badanej w zestawieniu z grupą kontrolną [21]. Dobór ćwiczeń oraz plan terapii powinien odbywać się indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Plastrowanie dynamiczne (kinesiotaping) nieustannie zyskuje na popularności wśród fizjoterapeutów mając swoje zastosowanie w korekcji postawy ciała, drenażu limfatycznym oraz w regulacji siły mięśniowej. Gürşen C, İnanoğlu D, Kaya S, Akbayrak T, Baltacı G. w przeprowadzonym badaniu nad stosowaniem ćwiczeń w obrębie mięśni brzucha oraz mięśni dna miednicy, połączonych z umieszczonymi w rzucie mięśnia prostego brzucha taśmami do kinesiotaping (rycina 1.), wykazali w okresie od czterech do sześciu miesięcy po cesarskim cięciu znaczną poprawę siły wyżej wymienionych mięśni w grupie badanej zestawiając z grupą kontrolną [22]. Należy pamiętać, iż nie można aplikować plastrów na niezagojoną ranę, a więc należy odczekać około 3 tygodnie od operacji [16].



Rycina 1. Sposób aplikacji taśm do kinesiotapingu [22]

Redukcja bólu przy pomocy zastosowaniu prądów TENS

Przezkórna elektryczna stymulacja nerwów (TENS) to terapia często wykorzystywana jako niefarmakologiczne odciążenie od bólu. Szacuje się, że

może przynieść od około 70 do 90% redukcji bolesności po przebytej operacji [23, 24]. Nie leczy przyczyny dolegliwości, a więc powinna być wykorzystywana jako metoda uzupełniająca rehabilitację. Ponadto, kategorycznie nie powinno się wykonywać elektrycznej stymulacji nerwów na niezagojone rany.

Wybór rodzaju wykorzystywanego prądu TENS uzależnione jest od stopnia bólu w obrębie tkanki i docelowego efektu, jaki ma przynieść wykonywany zabieg.

Tabela 1. Charakterystyka poszczególnych prądów TENS [25]

	TENS tradycyjna	TENS akupunkturowa	TENS krótka intensywna	TENS burst
Częstotliwość	90-130 Hz	2-5 Hz	100 Hz	2-5 Hz
Czas impulsu	50-150 μ s	200-300 μ s	200 μ s	300 μ s
Czas redukcji bólowych	Do kilku minut po wykonanym zabiegu	Do kilku godzin po wykonanym zabiegu	Do kilku minut po wykonanym zabiegu	Do kilku godzin po wykonanym zabiegu
Czas utrzymywania się efektu przeciwbólowego	Kilka godzin	Powyżej kilku godzin	Powyżej kilku godzin	Powyżej kilku godzin

Opracowanie blizny

Cesarskie cięcie to zabieg chirurgiczny, którego nieuniknionym następstwem jest powstanie blizny w uszkodzonych podczas procedury tkankach, mogącej powodować dolegliwości bólowe nie kojarzone w pierwszej kolejności z zagojoną raną. Choć bliznę na skórze jesteśmy w stanie dostrzec i ocenić jej powierzchnię, tak bez specjalistycznego sprzętu diagnostycznego nie jesteśmy w stanie zrobić tego samego dla tkanek głębokich. Odpowiednie opracowanie blizny, może znacznie zmniejszyć dolegliwości bólowe w jej obrębie oraz poprawić estetykę.

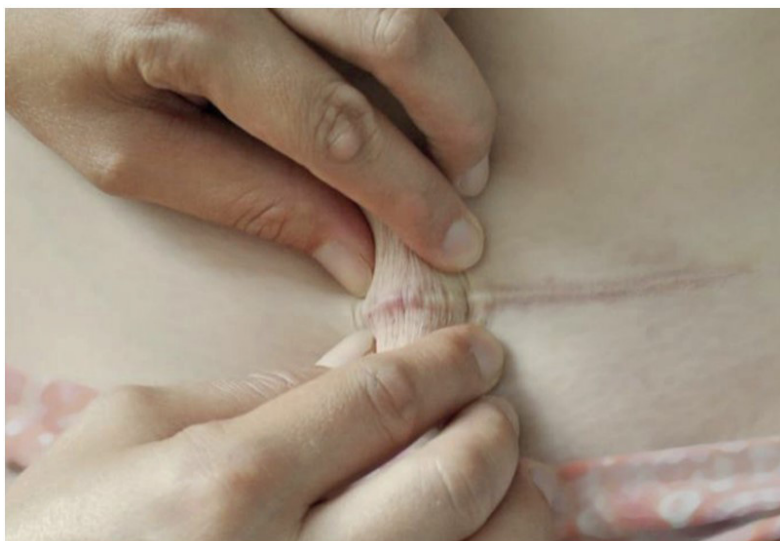
Manualne opracowanie blizny

Do uelastycznienia blizny doskonale sprawdza się zastosowanie terapii mięśniowo-powięziowej oraz jej manualne opracowanie z wykorzystaniem elementów masażu klasycznego. Jednymi z częściej wykorzystywanymi technikami są: głaskanie (rycina 2.), rolowanie (rycina 3.) oraz chwyt „S” (rycina 4.). Te techniki, mają na celu rozciągnięcie powięzi, poprawę ukrwienia oraz rozluźnienie wcześniej uszkodzonych tkanek [26]. Zaleca się stosować powyższą technikę dwa razy dziennie przez okres około 3 tygodni, dla uzyskania najlepszych efektów [16].

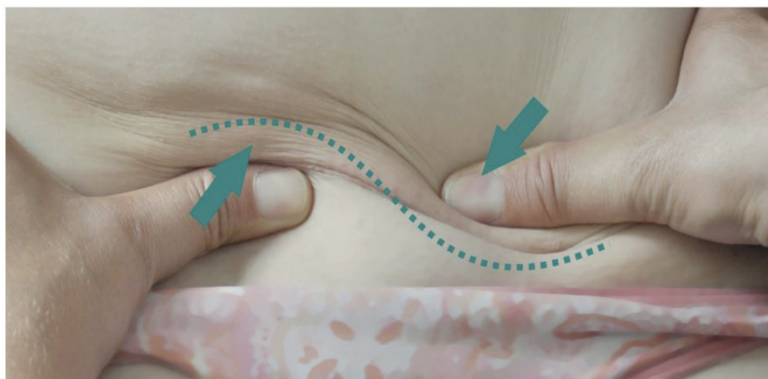
Chamorro Comesaña A, Suárez Vicente M del P, Docampo Ferreira T, Pérez-La Fuente Varela M del M, Porto Quintáns MM, Pilat A. w swoich badaniach nad skutecznością stosowania indukcji mięśniowo-powięziowej a grubością blizny po cesarskim cięciu, dowiedli za pomocą obrazowania ultrasonograficznego (USG) istotne zmniejszenie ich głębokości. Ponadto pacjentki zgłaszały zmniejszenie dolegliwości związanych z układem moczowym, rozrodczym, trawiennym, jak i również redukcję częstotliwości epizodów bólu kręgosłupa [27].



Rycina 2. Mobilizacja blizny z wykorzystaniem techniki głaskania [28]



Rycina 3. Mobilizacja blizny z wykorzystaniem techniki rolowania [29]



Rycina 4. Mobilizacja blizny z wykorzystaniem chwytu „S” [29]

Kinesiotaping

W punkcie 6.1 wspomniano o wykorzystaniu taśm do kinesiotapingu w celu uzupełnienia terapii wzmacniania mięśni brzucha oraz mięśni dna miednicy. Powyższe znajduje zastosowanie również w terapii blizn. Odpowiednie zaaplikowanie taśm do plastrowania dynamicznego może powodować rozluźnienie powięzi, ale i również poprzez usprawnienie dopływu krwi odżywić tkankę oraz zmniejszyć obrzęki (rycina 5.) [30].



Rycina 5. Technika plastrowania dynamicznego „zygzak” [30]

Dyskusja

Liczba wykonywanych cesarskich cięć rośnie nieustannie z każdym rokiem. Wpływa na to rozwój diagnostyki oraz zwiększająca się świadomość pacjentek na temat swojego ciała. Nie należy jednak zapominać o chirurgicznym charakterze powyższej procedury. Każde naruszenie ciągłości tkanek niesie za sobą szereg możliwości powstania powikłań, stanowiących wyzwanie dla całego zespołu specjalistów. Biorąc pod uwagę powyższe, kluczowym jest ocena ryzyka oraz zlecenie operacji rozwiązania ciąży na podstawie wskazań medycznych. Niemniej jednak, gdy konieczne jest przeprowadzenie cięcia cesarskiego należy zwrócić uwagę na profilaktykę, zarówno tę przedoperacyjną, śródoperacyjną jak i pooperacyjną. Przeanalizowane badania wykazały zaskakująco niewielkie możliwości zapobiegania negatywnym skutkom, jakie występują w obrębie całej procedury. Okazuje się, iż kluczową rolę odgrywa fizjoterapia, która nie była uwzględniana w źródłach ściśle dotyczących ryzyka powstawania powikłań oraz związane go z nimi postępowania leczniczego. Dopiero analiza źródeł dotyczących rehabilitacji wykazała, iż pionizacja przeprowadzona najszybciej jak to jest możliwe, znacząco zmniejsza ryzyko indukcji powikłań zakrzepowo-zatorowych a nawet i powstawania zrostów tkankowych. Ponadto, wczesne uruchomienie pacjentek pomaga w szybszym metabolizmie leków anestetycznych z organizmu oraz pozytywnie wpływa na powrót funkcji układu pokarmowego. W związku z tym interwencje fizjoterapeutyczne mogą pomóc uniknąć przeprowadzania kolejnych inwazyjnych zabiegów takich jak laparoscopia czy embolizacja tętnic macicznych. Kobiety po opuszczeniu szpitala, pozostawione są z rozległą raną oraz obarczone opieką nad noworodkiem, który z dnia na dzień rośnie i przybiera na wadze. Całość, powoduje powstawanie mechanizmów kompensacyjnych, które nie skorygowane na wczesnym etapie, mogą nieść poważne konsekwencje w przyszłości. Najistotniejsze są edukacja, wzmacnianie mięśni tak zwanego Core, pielęgnacja rany, a w późniejszym etapie opracowywanie blizny, mające uwolnić powięź oraz zmniejszyć głębokość blizny. Niestety alarmujące badanie z roku 2023 w Polsce wykazało, iż jedynie 10% kobiet po przebytych cesarskim cięciu miało możliwość konsultacji z fizjoterapeutą. Powodem powyższego, może być nie tylko brak świadomości pacjentek o roli fizjoterapeuty, ale i również personelu medycznego. Ponadto, brakuje klarownych wytycznych, traktujących o kompleksowej opiece, jaka powinna być przeprowadzana w tych kluczowych momentach życia kobiety. Na barkach fizjoterapeutów, leży dalsze prowadzenie badań oraz tym samym zwrócenie uwagi środowiska medycznego w stronę konieczności rehabilitacji

pacjentek po przebytych cięciach cesarskich. Tworzenie zespołów składających się z lekarza, pielęgniarki, fizjoterapeuty, dietetyka oraz psychologa jest niezwykle ważne w celu poprawy dobrostanu fizycznego oraz psychicznego pacjentek.

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

Referencje

- [1] Porody i opieka okołoporodowa - ezdrowie.gov.pl. ezdrowie.gov.pl. Dostęp 8.05.2024. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/monitorowanie/porody-opieka-okoloporodowa>
- [2] Czajkowski K. Cesarean section - what is method what in principle we operate. *GinPolMedProject*. 2011;3(21):71-86.
- [3] Wielgos M, Bomba-Opoń D, Breborowicz GH, et al. Recommendations of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians regarding caesarean sections. *Ginekol Pol*. 2018;89(11):644-657. doi:10.5603/gp.a2018.0110
- [4] Sun Q, Tang L, Zhang D. Molecular mechanisms of uterine incision healing and scar formation. *Eur J Med Res*. 2023;28(1). doi:10.1186/s40001-023-01485-w
- [5] Verberkt C, Lemmers M, de Vries R, Stegwee SI, de Leeuw RA, Huirne JAF. Aetiology, risk factors and preventive strategies for niche development: A review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2023;90:102363. doi:10.1016/j.bpobgyn.2023.102363
- [6] Baldini GM, Lot D, Malvasi A, et al. Isthmocele and Infertility. *JCM*. 2024;13(8):2192. doi:10.3390/jcm13082192
- [7] WHO recommendation on prophylactic antibiotics for women undergoing caesarean section. Geneva: World Health Organization; 2021.

- [8] Barwijuk M, Pankiewicz K, Gałaś A, et al. The Impact of Platelet-Rich Plasma Application during Cesarean Section on Wound Healing and Postoperative Pain: A Single-Blind Placebo-Controlled Intervention Study. *Medicina*. 2024;60(4):628. doi:10.3390/medicina60040628
- [9] Tsuji S, Nobuta Y, Hanada T, et al. Prevalence, definition, and etiology of cesarean scar defect and treatment of cesarean scar disorder: A narrative review. *Reprod Medicine & Biology*. 2023;22(1). doi:10.1002/rmb2.12532
- [10] Sharma C, Sharma S, Soni A. Subcuticular skin closure at cesarean delivery with poliglecaprone-25 vs polyglactin-910: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2024;6(2):101256. doi:10.1016/j.ajogmf.2023.101256
- [11] Aslan Çetin B, Aydogan Mathyk B, Barut S, et al. The impact of subcutaneous irrigation on wound complications after cesarean sections: A prospective randomised study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;227:67-70. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.06.006
- [12] Kulik A, Plucińska P, Chochowska M. Role and availability of postpartum physiotherapy in women's opinions. *Med Og Nauk Zdr*. 2023;29(3):232-239. doi:10.26444/monz/171502
- [13] Torbé D, Stolarek A, Lubkowska A, Torbé A. *Pomeranian J Life Sci*. 2016;62(3):53-56.
- [14] Majchrzycki M, Seremak-Mrozikiewicz A, Kulczyk A, Lipiec J. Kinesiotherapy in women after gynecological surgeries. *pm*. 2012;6:510-513. doi:10.5114/pm.2012.32548
- [15] Weerasinghe K, Rishard M, Brabaharan S, Walpita Y. Physiotherapy training and education prior to elective Caesarean section and its impact on post-natal quality of life: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *BMC Res Notes*. 2023;16(1). doi:10.1186/s13104-023-06550-5
- [16] Wawryków A, Korabiusz K, Torbé D, Torbé A, Lubkowska A, Wawryków P. Scar After Caesarean Section - Possibilities Of Physiotherapy. *Zenodo*. Published online July 31, 2017. doi:10.5281/ZENODO.839036

- [17] Tavallali F, Vahedparast H, Hajinezhad F, Bagherzadeh R. Effect of Foot Reflexology and Benson Relaxation on Pain, Breastfeeding and Weight of Neonates of Women Undergoing a Cesarean Section. *Arch Iran Med.* 2023;26(7):381-388. doi:10.34172/aim.2023.58
- [18] Aksu S, Palas Karaca P. The Effect of Reflexology on Lactation in Women Who Had Cesarean Section: A Randomized Controlled Pilot Study. *Complement Med Res.* 2021;28(4):336-343. doi:10.1159/000513924
- [19] Güney E, Uçar T. Effects of deep tissue massage on pain and comfort after cesarean: A randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice.* 2021;43:101320. doi:10.1016/j.ctcp.2021.101320
- [20] Johannessen HH, Frøshaug BE, Lysåker PJG, et al. Regular antenatal exercise including pelvic floor muscle training reduces urinary incontinence 3 months postpartum—Follow up of a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;100(2):294-301. doi:10.1111/aogs.14010
- [21] Iqra Nayyab, Misbah Ghous, Syed Shakil ur Rehman, Irum Yaqoob. The effects of an exercise program for core muscle strengthening in patients with low back pain after cesarean-section: a single blind randomized controlled trial. *J Pak Med Assoc.* Published online February 9, 2021:1-15. doi:10.47391/jpma.596
- [22] Gürşen C, İnanoğlu D, Kaya S, Akbayrak T, Baltacı G. Effects of exercise and Kinesio taping on abdominal recovery in women with cesarean section: a pilot randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;293(3):557-565. doi:10.1007/s00404-015-3862-3
- [23] Zimpel SA, Torloni MR, Porfirio GJ, Flumignan RL, da Silva EM. Complementary and alternative therapies for post-caesarean pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020;2020(9). doi:10.1002/14651858.cd011216.pub2
- [24] Chen W, Liu C, Yang Y, Tian L. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on pain control and phenylethanolamine-N-methyltransferase (PNMT) gene expression after cesarean section. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2021;67(3):153-157. doi:10.14715/cmb/2021.67.3.23

- [25] Prądy TENS. Medycyna Praktyczna. Dostęp 16.08.2024. <https://www.mp.pl/pacjent/rehabilitacja/fizykoterapia/leczenie-pradem-elektrycznym/129340,prady-tens>
- [26] Daniszewska-Jarząb I, Jarząb S. Manual scar therapy on the example of a caesarean section scar. *Aesth Cosmetol Med.* 2021;10(4):201-204. doi:10.52336/acm.2021.10.4.05
- [27] Chamorro Comesaña A, Suárez Vicente M del P, Docampo Ferreira T, Pérez-La Fuente Varela M del M, Porto Quintáns MM, Pilat A. Effect of myofascial induction therapy on post-c-section scars, more than one and a half years old. Pilot study. *Journal of Bodywork and Movement Therapies.* 2017;21(1):197-204. doi:10.1016/j.jbmt.2016.07.003
- [28] Bringeland NE, Boeger D. *Terapia blizn.* Wrocław: Wyd. MedPharm; 2020
- [29] Chochowska M. Praca z blizną po operacji cesarskiego cięcia ze szczególnym uwzględnieniem technik stosowanych w późnym okresie pooperacyjnym. *Rehabilitacja.* 2018;5:36-42.
- [30] Lubczyńska A, Garnarczyk A, Wcisło-Dziadecka D. Effectiveness of various methods of manual scar therapy. *Skin Research and Technology.* 2023;29(3). doi:10.1111/srt.13272

Z nieukrywaną satysfakcją oddajemy w Państwa ręce osiemnastą edycję monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.". Kontynuując tradycję zapoczątkowaną w poprzednich tomach, niniejsza publikacja prezentuje najnowsze osiągnięcia naukowe i innowacyjne technologie, które kształtują współczesną medycynę.

Ta monografia jest przeznaczona dla szerokiego kręgu odbiorców – zarówno naukowców, jak i praktyków medycznych oraz wszystkich zainteresowanych przyszłością medycyny. Każdy rozdział jest efektem wyłożonej pracy autorów, którzy wnoszą istotny wkład w rozwój medycyny. Serdecznie dziękujemy wszystkim autorom za ich wkład i zaangażowanie.

Mamy nadzieję, że niniejszy tom będzie dla Państwa inspirującym źródłem wiedzy, motywującym do dalszych badań i odkryć.

ISBN: 9978-83-67959-84-1