

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXVII

REDAKCJA

JAKUB KUFEL

PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEOGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

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

Tom 27

**Redakcja
Jakub Kufel
Piotr Lewandowski**

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXVII

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 n. Med. Szymon Florek
Lek. Jakub Kufel
Lek. Maciej Koźlik
Lek. Piotr Lewandowski
Mgr farm. Kamila Kuśpiel
Mgr farm. Karol Krystek

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki:
Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-68410-49-5

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ, WRZESIEŃ 2025

SPIS TREŚCI

Przedmowa	8
Sztuczna inteligencja w triażu i pracy oddziałów ratunkowych – przegląd zastosowań i skutków wdrożeń	10
Miłosz Korbaś, Anna Kozuch, Adam Mitrega, Katarzyna Ochman	
Integracja sztucznej inteligencji i rozszerzonej rzeczywistości w medycynie: Przegląd zastosowań i perspektyw rozwoju	28
Michał Gałuszewski, Julita Janiec, Krzysztof Żerdziński, Paweł Łajczak, Bartłomiej Jurek, Kamil Józwik	
Sztuczna inteligencja w anestezjologii i intensywnej terapii – zastosowanie w monitorowaniu, leczeniu i predykcji powikłań	47
Robert Kasza, Lidia Ziętek, Barbara Grochowska	
Zastosowanie sztucznej inteligencji w wybranych stanach wymagających intensywnej terapii	70
Bartosz Bula, Maciej Baron, Andrzej Skrzypiec, Maciej Czwakiel, Magdalena Stencel	
Zastosowanie algorytmów sztucznej inteligencji i urządzeń mobilnych w analizie zapisu EKG – nowe możliwości w diagnostyce arytmii i dysfunkcji serca	87
Łukasz Miler, Kinga Haberka, Maria Żak, Wiktoria Wójcik, Ola Wybraniec	
Zastosowanie sztucznej inteligencji w diagnostyce i leczeniu schizofrenii: przegląd literatury	104
Agnieszka Sawina, Sara Rakotoarison, Martyna Żurek, Gabriela Najdek, Martyna Miśkiewicz, Zuzanna Michalak	

Wirtualna i rozszerzona rzeczywistość jako nowy wymiar terapii psychiatrycznych	123
Maria Orzechowska, Antoni Kiszka, Maciej Kaczmarek, Aleksandra Hakało, Jadwiga Hartman, Kamila Czerkies	
Rola elektrowstrząsów w leczeniu depresji lekoopornej	138
Kamila Czerkies, Aleksandra Hakało, Jadwiga Hartman, Maciej Kaczmarek, Maria Orzechowska, Antoni Kiszka	
Optogenetyka w zrozumieniu PTSD, czyli jak rzucić światło na patomechanizm traumy?	151
Rafał Górka, Patryk Adamczyk, Piotr Głodek, Aleksandra Kaluża, Julia Parkolap	
Melatonina jako lek wspomagający w terapii PCOS	166
Julia Parkolap, Rafał Górka, Patryk Adamczyk, Piotr Głodek, Aleksandra Kaluża	
Zastosowanie echolasera w leczeniu guzków tarczycy – innowacyjna metoda terapeutyczna w endokrynologii	183
Julia Strzelczyk, Natalia Cabak, Maja Butrym, Maciej Białek, Tomasz Główniak	
Termiczna ablacja jako innowacyjna alternatywa dla chirurgii w leczeniu raka tarczycy	218
Maksymilian Kściuczyk, Jan Bąkowski, Jakub Cichoń, Weronika Wyrwał	
Terapia Rezūm jako nowoczesna metoda leczenia łagodnego rozrostu prostaty	237
Mateusz Faryniarz, Jakub Warecki, Magdalena Trólka	
Aterektomia rotacyjna w angioplastyce tętnic – nowoczesne podejście do rewaskularyzacji u pacjentów z zaawansowaną chorobą miażdżycową	255
Anna Adamczyk, Mikołaj Bochniarz, Aleksandra Achtelek, Maja Butrym	
Izolacja ujść żył płucnych pulsacyjnym polem elektromagnetycznym. Przegląd innowacji	273
Dariusz Kucias, Aleksandra Korus, Eliza Barczyk, Wojciech Dobczyński	

**Drukowanie 3D w kardiochirurgii i chirurgii naczyniowej. Innowacyjne
podejście do leczenia wrodzonych wad serca i naczyń.....285**

Aleksandra Achtełik, Mikołaj Bochniarz, Anna Adamczyk

**Przełomowe osiągnięcia w inżynierii tkankowej
protezy zastawkowych serca.....303**

Tomasz Główniak, Maja Butrym, Maciej Białek,
Julia Strzelczyk, Natalia Cabak

**Terapia podciśnieniowa w leczeniu ran.
Nowoczesne podejścia i praktyczne zastosowania NPWT.....322**

Jadwiga Hartman, Kamila Czerkies, Aleksandra Hakało,
Antoni Kiszka, Maciej Kaczmarek, Maria Orzechowska

**Innowacyjne strategie terapeutyczne
z zastosowaniem hipotermii w neurologii neonatologicznej.....338**

Jakub Cichoń, Maksymilian Kściuczyk, Jan Bąkowski

**Optyczna koherentna tomografia
w diagnostyce choroby Alzheimera.....361**

Mateusz Ordowski, Julia Kaźmierczak, Zofia Osiełczak,
Julia Mikolas, Katarzyna Osak, Mateusz Olek

**Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe w diagnostyce i leczeniu chorób
ośrodkowego układu nerwowego.....386**

Julia Lis, Maria Janas, Gabriela Bołoz, Emilia Czech

Nowe horyzonty leczenia urazu rdzenia kręgowego.....424

Patryk Adamczyk, Piotr Głodek, Aleksandra Kaluża,
Julia Parkolap, Rafał Górka

PRZEDMOWA

Szanowni Czytelnicy,

Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce dwudziesty siódmy tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Wydanie to poświęcone jest w dużej mierze sztucznej inteligencji oraz nowoczesnym technologiom wspierającym diagnostykę, leczenie i opiekę nad pacjentami w różnych dziedzinach medycyny. Ukazuje ono, jak dynamicznie zmienia się praktyka kliniczna, gdy rozwiązania oparte na algorytmach, rzeczywistości wirtualnej czy inżynierii tkankowej stają się integralnym elementem codziennej pracy lekarzy i badaczy.

Tom otwierają rozdziały poświęcone roli sztucznej inteligencji w medycynie ratunkowej, anestezjologii i intensywnej terapii. Autorzy analizują również znaczenie algorytmów i urządzeń mobilnych w diagnostyce arytmii oraz potencjał AI w psychiatrii – zarówno w leczeniu schizofrenii, jak i w nowoczesnych terapiach wspieranych przez wirtualną i rozszerzoną rzeczywistość. Szczególne miejsce zajmują także optogenetyka i elektrowstrząsy jako narzędzia w badaniu i leczeniu zaburzeń psychicznych.

Kolejne rozdziały przenoszą nas w obszar endokrynologii i urologii, przedstawiając innowacyjne metody leczenia, takie jak echolaser, termiczna ablacja raka tarczycy czy terapia Rezūm w łagodnym rozroście prostaty. Nie zabrakło również tematów z zakresu kardiologii inwazyjnej i kardiochirurgii – od aterek-tomii rotacyjnej i ablacji pulsacyjnym polem elektromagnetycznym, przez zastosowanie druku 3D w chirurgii sercowo-naczyniowej, aż po najnowsze osiągnięcia w inżynierii tkankowej zastawkowych protez serca.

Tom obejmuje także nowoczesne strategie terapeutyczne w neurologii i neurochirurgii – od terapii podciśnieniowej ran i leczenia hipotermią, po zastosowanie optycznej tomografii koherentnej w diagnostyce choroby Alzheimera oraz

pęcherzyków zewnątrzkomórkowych w chorobach OUN. Wydanie zamykają rozdziały poświęcone przełomowym podejściom w terapii urazów rdzenia kręgowego, które stanowią przykład, jak blisko jesteśmy przekraczania barier uznawanych dotąd za nieprzekraczalne.

Tom 27 kierujemy do lekarzy, badaczy, studentów oraz wszystkich zainteresowanych nowoczesną medycyną. Wierzimy, że zaprezentowane tu treści pozwolą lepiej zrozumieć potencjał nowych technologii i staną się inspiracją do dalszych poszukiwań naukowych oraz wdrożeń klinicznych.

Serdecznie dziękujemy Autorom za zaangażowanie i wkład w powstanie niniejszej publikacji, a Czytelnikom życzymy, aby lektura stała się źródłem inspiracji i zachętą do odkrywania kolejnych horyzontów medycyny przyszłości.

Z wyrazami szacunku,

Z wyrazami szacunku,

Jakub Kufel

Piotr Lewandowski

Redaktorzy naukowci

SZTUCZNA INTELIGENCJA W TRIAŻU I PRACY ODDZIAŁÓW RATUNKOWYCH – PRZEGLĄD ZASTOSOWAŃ I SKUTKÓW WDROŻEŃ

Miłosz Korbaś, Anna Kozuch, Adam Mitrega, Katarzyna Ochman

Studenckie Koło Naukowe Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji
przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

Abstrakt: Sztuczna inteligencja (ang. *artificial intelligence*, AI) znajduje coraz szersze zastosowanie w pracy szpitalnych oddziałów ratunkowych. Oferuje wsparcie w zakresie analizy danych klinicznych, przewidywania ryzyka oraz podejmowania decyzji medycznych i organizacyjnych. Celem niniejszego rozdziału jest omówienie aktualnych możliwości wykorzystania AI w pracy oddziałów ratunkowych, ze szczególnym uwzględnieniem procesów triażu, zarządzania przepływem pacjentów oraz wspomagania decyzji klinicznych. W pracy przedstawiono przykłady zastosowań takich jak automatyczna klasyfikacja pacjentów, predykcja pogorszenia stanu zdrowia oraz zarządzanie obciążeniem. Wskazano również ograniczenia tych rozwiązań, w tym problemy związane z jakością danych, brakiem przejrzystości algorytmów czy wyzwaniami etycznymi. Rozdział stanowi przegląd najnowszych badań i wdrożeń oraz wskazuje kierunki dalszego rozwoju sztucznej inteligencji w środowisku szpitalnym. Analiza opiera się na literaturze dostępnej w bazach PubMed, Scopus oraz Google Scholar, obejmującej aktualne badania nad zastosowaniem AI w medycynie ratunkowej.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, oddział ratunkowy, triaż

Abstract: Artificial intelligence (AI) is increasingly being applied in hospital emergency departments. It supports the analysis of clinical data, risk prediction, and both medical and administrative decision-making. The aim of this chapter is to explore current opportunities for the use of AI in emergency care, with a focus on triage, patient flow management, and clinical decision support. The chapter presents examples such as automated patient classification, prediction of clinical deterioration, and workload optimization. It also addresses the limitations of these tools, including data quality issues, lack of algorithmic transparency, and ethical challenges. This chapter provides an overview of the latest research and implementations, highlighting future directions

for the development of artificial intelligence in the hospital setting. The analysis is based on literature available in databases such as PubMed, Scopus, and Google Scholar, covering current studies on the application of AI in emergency medicine.

Keywords: artificial intelligence, emergency department, triage

WPROWADZENIE

Szpitalne oddziały ratunkowe stanowią kluczowy element systemu ochrony zdrowia i często stanowią pierwszy punkt kontaktu pacjentów z systemem [1]. W momencie przyjęcia pacjenta duże znaczenie ma szybka ocena stanu klinicznego chorego, a decyzje często podejmowane są pod presją czasu oraz przy ograniczonych zasobach kadrowych. W obliczu rosnącej liczby pacjentów oraz niedoborów personelu medycznego, rośnie potrzeba wsparcia procesów decyzyjnych personelu narzędziami, które pozwolą zachować wysoką jakość oceny i jednocześnie usprawnią organizację pracy [2]. Między innymi ze względu na wyżej opisane czynniki kluczowym elementem pracy izb przyjęć stał się triaż, czyli proces wstępnej klasyfikacji pacjentów pod kątem pilności interwencji. Systemy takie jak Manchester Triage System (MTS) czy Emergency Severity Index (ESI) wspierają personel medyczny w podejmowaniu szybkich decyzji diagnostyczno-terapeutycznych i ocenie stanu zdrowia chorego. Pomimo, że systemy te są one powszechnie stosowane, ich skuteczność może być ograniczona przez czynniki ludzkie takie jak zmęczenie lub subiektywność oceny. Właśnie w tych obszarach coraz częściej pojawia się potrzeba technologicznego wsparcia personelu [3, 4]. Z dostępnych narzędzi coraz większe zainteresowanie budzi zastosowanie algorytmów AI jako narzędzi wspierających personel izb przyjęć [5]. Algorytmy AI potrafią z powodzeniem analizować wielowymiarowe dane kliniczne, takie jak objawy, parametry życiowe, dane demograficzne oraz historia chorób i na ich podstawie proponować rozwiązania [6]. Zaletami tych systemów jest zdolność do działania w czasie rzeczywistym, obiektywność oceny oraz możliwość uczenia się na podstawie nowych danych. Pierwsze wdrożenia rozwiązań opartych na AI w środowisku izb przyjęć pokazują potencjał w zakresie skracania czasu oczekiwania, trafnej ocenie ryzyka, lepszego dystrybuowania zasobów oraz przewidywaniu pogorszenia stanu zdrowia pacjentów [7]. Niemniej jednak, AI jest nowym narzędziem i obszar jej zastosowań nadal wymaga systematycznej analizy, zarówno w kontekście skuteczności, jak i bezpieczeństwa, akceptacji klinicznej oraz aspektów etycznych i prawnych [8]. Celem rozdziału jest przegląd aktualnych

zastosowań AI w triażu i pracy izb przyjęć oraz ocena ich wpływu na funkcjonowanie placówek. W dalszej części omówione zostaną podstawowe pojęcia związane z AI, wyzwania współczesnych izb przyjęć, konkretne przykłady wdrożeń, a także główne wnioski i rekomendacje wynikające z analizy dostępnej literatury. Przegląd oparto na publikacjach wyszukanych w bazach PubMed, Scopus oraz Google Scholar, obejmujących najnowsze badania dotyczące zastosowania AI w środowisku medycyny ratunkowej.

SZTUCZNA INTELIGENCJA I UCZENIE MASZYNOWE W MEDYCYNIE

AI w coraz większym stopniu rewolucjonizuje współczesną medycynę, wspierając personel medyczny w codziennej pracy. Z rodzajów AI szczególne znaczenie zyskało uczenie maszynowe (ang. Machine Learning, ML), czyli obszar AI zajmujący się tworzeniem algorytmów, które samodzielnie znajdują wzorce i zależności zawarte w zbiorach danych. Najbardziej zaawansowaną formą ML jest obecnie głębokie uczenie (ang. Deep Learning, DL), wykorzystujące wielowarstwowe sieci neuronowe, które potrafią wychwytywać nawet najbardziej subtelne informacje istotne klinicznie w rozbudowanych zbiorach danych, np. obrazach radiologicznych czy wynikach badań laboratoryjnych [9, 10]. Ze wszystkich działań medycyny najbardziej spektakularne postępy AI obserwowane są w analizie obrazów medycznych. Niektóre algorytmy oparte na sieciach konwolucyjnych (ang. *convolutional neural network*, CNN) osiągają bardzo wysoką skuteczność w wykrywaniu zmian patologicznych, takich jak guzy, zmiany chorobowe w płucach czy złamania kostne. W wielu przypadkach ich dokładność dorównuje skuteczności specjalistów [11]. Możliwości wykorzystania AI sięgają jednak aktualnie znacznie dalej niż tylko diagnostyka. W obliczu narastających wyzwań związanych z rosnącą liczbą pacjentów oraz niedoborem personelu medycznego, AI może wspierać także zarządzanie zasobami i procesy organizacyjne w szpitalach. Nowe modele uczą się także, jak przewidzieć ryzyko pogorszenia stanu zdrowia pacjenta, optymalizować pracę personelu lub skutecznie przewidywać obciążenie oddziałów ratunkowych [12]. Dzięki temu możliwe staje się lepsze wykorzystanie dostępnych zasobów oraz podniesienie jakości opieki medycznej [13]. Istotną zaletą AI jest również jej potencjał w analizie danych tekstowych i naturalnej komunikacji językowej. Modele językowe (ang. *large language model*, LLM), takie jak Chat GPT od firmy OpenAI, mogą automatycznie streszczać obszerne historie chorób, analizować notatki medyczne czy generować wstępne raporty,

co znacznie redukuje czas poświęcony na dokumentację medyczną i mogą potencjalnie poprawiać efektywność pracy lekarzy pozwalając większość czasu pracy skupić na pacjenci [14].

FUNKCJONOWANIE SYSTEMU TRIAŻU I WYZWANIA OPIEKI PRZEDSZPITALNEJ I SZPITALNEJ

Klasyczne systemy triażu stosowane w izbach przyjęć

Systemy triażu stanowią aktualnie kluczowy element pracy oddziałów ratunkowych. Algorytmy pozwalają na szybkie i uporządkowane klasyfikowanie pacjentów według pilności interwencji medycznej [15]. Najczęściej wykorzystywane na świecie modele – takie jak Emergency Severity Index, Canadian Triage and Acuity Scale (CTAS) oraz Manchester Triage System. Skale te opierają się na pięciostopniowej skali oceny stanu pacjenta, przypisując odpowiedni priorytet na podstawie objawów, parametrów życiowych oraz przewidywanego zużycia zasobów szpitalnych [15, 16]. ESI został opracowany w Stanach Zjednoczonych i zyskał popularność dzięki swojej prostocie i równoczesnemu przewidywaniu zapotrzebowania na zasoby [17, 18]. Skala skupia się na ocenie stabilności życiowej pacjenta oraz na oszacowaniu, ile procedur i konsultacji będzie wymagała opieka nad pacjentem [17]. Inny system to CTAS, rozwijany w Kanadzie, koncentruje się on na prezentowanych objawach i czasie, w jakim pacjent powinien otrzymać pomoc [19]. Z kolei MTS, powszechnie stosowany w Europie, opiera się na wystandaryzowanych diagramach decyzyjnych dopasowanych do konkretnych dolegliwości, co usprawnia ocenę nawet w przypadku pacjentów bez jasnych objawów. Takie podejście pozwala na szybkie i spójne przypisanie stopnia pilności, przez osobę dokonującą triażu [15]. Wszystkie trzy systemy mają wspólny cel w zapewnieniu, że pacjenci w najcięższym stanie otrzymają pomoc w pierwszej kolejności, a następne przyjęcia będą zgodne z rzeczywistą pilnością stanu pacjentów [15]. Kluczową cechą tych narzędzi jest ich uniwersalność – mogą być stosowane niezależnie od szpitala czy profilu populacji pacjentów.

Wyzwania i problemy triażu oraz funkcjonowania izby przyjęć

Skuteczność triażu oraz całej izby przyjęć zależy nie tylko od samego narzędzia klasyfikacyjnego, lecz przede wszystkim od praktycznego sposobu jego

wdrożenia oraz realiów organizacyjnych placówki. Aktualna literatura wskazuje, że największymi wyzwaniami są ograniczone zasoby, przeciążenie izb przyjęć oraz trudności w utrzymaniu jednolitych kryteriów oceny pacjentów przez personel medyczny [21-23]. W przeglądzie Rasouli et al. wykazano, że przepełnienie izb przyjęć bezpośrednio wiąże się z dłuższym czasem oczekiwania pacjentów, obniżoną jakością opieki, częstszymi przypadkami opuszczania placówki przed zakończeniem leczenia oraz zwiększoną śmiertelnością [22]. Autorzy zwracają uwagę na konsekwencje takie jak przedwczesne wypisy pacjentów w stanie wysokiego ryzyka lub przekazywanie ich do innych ośrodków, co dodatkowo pogarsza ich rokowanie i zwiększa ryzyko dłuższej hospitalizacji [22]. Z kolei według Ausserhofer et al. istotnym problemem są również błędy wynikające z niejednolitych standardów oceny pacjentów, które wpływają negatywnie na efektywność procesu triażu [21]. Nie bez znaczenia są także kwestie zarządcze, w tym brak spójnych wytycznych dotyczących procedur triażowych, ograniczona komunikacja między zespołami medycznymi oraz niedostateczny nadzór nad jakością podejmowanych decyzji [22]. Istotną rolę odgrywają również bariery infrastrukturalne takie jak: niewystarczająca powierzchnia izb przyjęć, brak wydzielonych stref dla pacjentów w różnym stanie klinicznym oraz niekontrolowany dostęp osób towarzyszących. Te utrudnienia powodują chaos organizacyjny i zmniejsza efektywność pracy personelu [23]. W literaturze podkreśla się, że triaż, nawet jeśli przeprowadzony według uznanego systemu, nie zapewnia optymalnego wyniku, jeśli nie zostanie zrealizowany przy odpowiedniej liczbie personelu i zasobów. Wyzwania te są szczególnie widoczne w krajach rozwijających się, ale także w systemach wysoko rozwiniętych w momentach przeciążenia, takich jak sezonowe wzrosty zachorowań czy kryzysy sanitarno-epidemiologiczne [24].

SZTUCZNA INTELIGENCJA W TRIAŻU I PRACY IZBY PRZYJĘĆ – PRZEGLĄD ROZWIĄZAŃ I EFEKTÓW KLINICZNYCH

Automatyzacja i wspomaganie decyzji triażowych w izbie przyjęć

Jednym z najważniejszych i aktualnie intensywnie badanych zastosowań AI w izbie przyjęć jest wspomaganie decyzji triażowych, czyli przypisywanie pacjentów do odpowiednich kategorii pilności w oparciu o ich stan kliniczny. W klasycznym modelu triażu decyzje te są podejmowane na podstawie subiektywnej oceny objawów, parametrów życiowych oraz krótkiego wywiadu. Aktualnie nowoczesne systemy oparte na AI podobnie jak człowiek analizują dane pacjenta

i na tej podstawie określają jego stan. W dużym badaniu Gao et al. (2023) opracowano model predykcyjny oparty na algorytmie XGBoost, wykorzystując dane medyczne ponad 270 tysięcy pacjentów pochodzące z jednego z największych szpitali w Pekinie. W badaniach model osiągnął imponujące wyniki: obszar pod krzywą ROC (AUC) dla najpilniejszych przypadków przekraczał 0,95, a ogólna trafność klasyfikacji wyniosła 82,57% [25]. Stworzony model został oparty na podstawowych danych klinicznych zbieranych rutynowo w izbie przyjęć takich jak ciśnienie, tętno, saturacja, stan świadomości, co zwiększa jego potencjał do jego wdrożenia w innych placówkach. W innym badaniu Ivanov et al. (2021) zaprezentowali zintegrowane podejście łączące uczenie maszynowe z klinicznym przetwarzaniem języka naturalnego (ang. clinical natural language processing, clinical NLP), wykorzystując zarówno dane liczbowe, jak i tekstowe notatki z wywiadu medycznego. Ich model poprawiał zgodność przypisywanych kategorii ESI względem ocen eksperckich oraz skuteczniej identyfikował pacjentów wymagających szybkiej interwencji [26]. Również Colakca et al. (2024) pokazali, że duże modele językowe, w tym ChatGPT mogą być wykorzystane do przypisywania poziomu ESI na podstawie opisu przypadku klinicznego, uzyskując poziom zgodności zbliżony do ludzkich ocen, choć autorzy podkreślają, że konieczne są dalsze badania walidacyjne przed wdrożeniem w praktyce [27]. W kontekście wdrożeń klinicznych warto przywołać również system KATE (Knowledge-Aided Triage Engine), który został przetestowany w dwóch amerykańskich szpitalach. KATE bazuje na algorytmach gradient boosting i wspiera personel w czasie rzeczywistym, sugerując kategorię ESI na podstawie danych pacjenta. Badania wykazały, że KATE zwiększa zgodność decyzji triażowych z oceną ekspercką o 26,9%, a jego dokładność wynosi 75,9%, w porównaniu do 59,8% u pielęgniarek ($p < 0,0001$) [26]. Również istotne jest, że narzędzie spotkało się z wysoką akceptacją wśród personelu. Z wyników badań wynika, że AI w triażu szpitalnym może pełnić rolę drugiego obserwatora, który nie zastępuje personelu, ale wspiera go poprzez szybsze i bardziej spójne przypisywanie kategorii pilności. Dzięki takim rozwiązaniom można skuteczniej wykorzystywać zasoby, wcześniej identyfikować pacjentów w stanie zagrożenia życia i poprawiać ogólną efektywność działania izby przyjęć.

Predykcja pogorszenia stanu i analiza dokumentacji klinicznej

Rosnące obciążenie izb przyjęć i ograniczone zasoby personelu medycznego sprawiają, że wczesna identyfikacja pacjentów potencjalnie zagrożonych

pogorszeniem stanu zdrowia staje się dużym wyzwaniem. AI, a w szczególności modele uczenia maszynowego i techniki przetwarzania języka naturalnego, wykorzystywana jest coraz częściej do wspomagania stratyfikacji ryzyka na podstawie danych dostępnych już w chwili triażu. Celem tych rozwiązań nie jest zastąpienie personelu, lecz wsparcie w szybszej identyfikacji pacjentów, których stan jest potencjalnie zagrożony. Jednym z istotnych przykładów jest praca Shamout et al., w która opisuje model predykcyjny oceniający ryzyko pogorszenia stanu u pacjentów z COVID-19 w ciągu pierwszych 24 godzin od przyjęcia na SOR. Algorytm bazował na danych z elektronicznej dokumentacji medycznej (EHR), takich jak parametry życiowe, dane demograficzne i podstawowe wyniki badań. W badaniu model osiągnął AUC na poziomie 0,786 i umożliwił wczesne wskazanie pacjentów wymagających intensywnej opieki, zanim ich stan kliniczny uległ w rzeczywistości wyraźnemu pogorszeniu [28]. Wkład w rozwój algorytmów AI ma również zespół Fernandes et al., który opracował modele predykcyjne w oparciu o dane z dwóch ośrodków Hospital Beatriz Ângelo (HBA) w Portugalii oraz Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) w USA. Modele te wykorzystywały nie tylko klasyczne parametry brano pod uwagę podczas triażu (tętno, saturację, ciśnienie tętnicze), ale także analizę głównej dolegliwości pacjenta za pomocą NLP. W modelach opartych o regresję logistyczną osiągnięto wartość AUC równą 0,92 w amerykańskim szpitalu oraz 0,86 w portugalskim. Najistotniejsze cechy predykcyjne obejmowały: częstość oddechów, tętno, saturację i ciśnienie skurczowe. Szczególnie istotne było zwiększenie wykrywalności wśród pacjentów przypisanych do poziomu ESI/MTS 3, którzy mogą zostać niedoszacowani w kontekście zagrożenia życia [29]. Na uwagę zasługuje również badanie Boulitsakisa Logothetisa et al., które skupiało się na predykcji krytycznego pogorszenia (hospitalizacji na OIOM lub zgonu) na podstawie danych z ponad 118 tys. przyjęć do szpitala w Wielkiej Brytanii. Modele bazujące na gradient boosting (LightGBM) oraz regresji logistycznej przewyższyły klasyczne narzędzia takie jak NEWS2 osiągając wyższą precyzję predykcji oraz niższą liczbę fałszywych alarmów. Co istotne, autorzy zastosowali techniki wyjaśnialnej AI (SHAP), które umożliwiły lepsze zrozumienie mechanizmów podejmowania decyzji przez model oraz wskazanie dominujących predyktorów [30]. Zastosowanie interpretowalnych modeli może zwiększyć akceptację tych narzędzi w praktyce klinicznej i ograniczyć zjawisko czarnej skrzynki w medycznych algorytmach AI. Podsumowując, coraz większa liczba prac naukowych potwierdza, że AI może stanowić istotne wsparcie w procesie rozpoznawania pacjentów zagrożonych nagłym pogorszeniem stanu klinicznego już na etapie izby przyjęć. Wdrożenie takich

rozwiązań może w przyszłości potencjalnie poprawić bezpieczeństwo pacjentów oraz zredukować liczbę nieprzewidzianych interwencji.

Wsparcie dla dyspozytorów medycznych i analiza zgłoszeń alarmowych

Następnym z dynamicznie rozwijających się obszarów zastosowania AI w medycynie ratunkowej jest wspieranie dyspozytorów medycznych podczas odbierania zgłoszeń alarmowych. Kluczowym wyzwaniem pozostaje szybkie i trafne rozpoznanie stanów zagrożenia życia, zwłaszcza pozaszpitalnego zatrzymania krążenia, w warunkach presji czasu i często niepełnych informacji pochodzących od przypadkowych świadków. Nowe algorytmy uczenia maszynowego, analizujące dane głosowe i język naturalny w czasie rzeczywistym, mają na celu zwiększenie skuteczności i szybkości działania służb ratunkowych. Takiego typu algorytm był analizowany przez Byrsell et al. wykazano, że algorytm AI był w stanie rozpoznać pozaszpitalne zatrzymanie krążenia w ciągu pierwszej minuty rozmowy w 36% przypadków, w porównaniu do 25% osiąganych przez dyspozytorów [31]. Dodatkowo średni czas rozpoznania zatrzymania krążenia przez AI był krótszy o 28 sekund, w porównaniu do dyspozytora. Badanie to sugeruje, że narzędzia oparte na AI mogą stanowić wartościowe wsparcie dla dyspozytorów, zwłaszcza w pierwszych, najbardziej krytycznych momentach rozmowy. Potencjał AI został również oceniony w badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Blomberg et al., w którym zastosowano system alertów generowanych przez algorytm analizujący rozmowy prowadzone przez dyspozytorów [32]. W badaniu nie odnotowano istotnej poprawy skuteczności rozpoznania pozaszpitalnego zatrzymania krążenia przez dyspozytorów w grupie interwencyjnej (93,1% vs 90,5%). Jednak model AI wykazał wyższą czułość (85,0% vs 77,5%). Wyniki te sugerują, że w przyszłości systemy AI mogą stanowić uzupełnienie pracy człowieka, zwiększając skuteczność rozpoznania przypadków trudnych diagnostycznie. Jednak ich pełne wdrożenie wymaga rozważenia korzyści związanych na przykład z szybszym czasem reakcji, a potencjalną liczbą fałszywych alarmów.

Samotriaż i narzędzia samooceny dla pacjentów

W ostatnich latach obserwuje się również rosnące zainteresowanie narzędziami wspomagającymi pacjentów w samodzielnej ocenie stanu zdrowia przed wizytą w placówce medycznej. Chatboty diagnostyczne oparte na AI mają na celu umożliwić użytkownikom wstępną identyfikację możliwych przyczyn dolegliwości oraz

uzyskanie rekomendacji co do dalszego postępowania [33]. Badanie Fraser et al. porównało skuteczność trzech popularnych narzędzi Ada Health, WebMD oraz ChatGPT (wersje 3.5 i 4.0) [33]. Narzędzia oceniano w zakresie trafności diagnozy oraz adekwatności decyzji triażowych. W analizie 40 przypadków pacjentów zgłaszających się do SOR, narzędzia AI osiągnęły różny poziom dokładności diagnostycznej: trafność pierwszej zaproponowanej diagnozy wyniosła 40% dla ChatGPT 3.5 i WebMD, 33% dla ChatGPT 4.0 i 30% dla Ada. Dla porównania, średni wynik trzech niezależnych lekarzy ED wyniósł 47%. W przypadku trafności dla trzech pierwszych diagnoz, wynik ChatGPT 3.5 i Ada sięgnął 63%, podczas gdy ChatGPT 4.0 uzyskał 50%, a WebMD 57%. W zakresie trafności triażu najlepszy wynik uzyskał ChatGPT 4.0, 76% zgodności z decyzjami lekarzy, najgorszy ChatGPT 3.5 (59%). ChatGPT 3.5 cechował się również najwyższym wskaźnikiem zanizania pilności stanu pacjentów decyzji (41% przypadków). Z kolei analiza przeprowadzona przez Yue i Gui wskazuje, że chatboty symptom-checkingowe zyskują na popularności, ale ich jakość interakcji i funkcjonalność nadal wymaga ulepszenia [34]. W badaniu przeanalizowano osiem popularnych aplikacji CSC (ang. chatbot-based symptom checkers) zarówno pod względem funkcjonalnym, jak i doświadczeń użytkowników. Wskazano szereg niedoskonałości m.in. brak możliwości pełnego wprowadzenia historii choroby, sztywne schematy wprowadzania objawów, nieczytelność pytań oraz brak dostosowania do specyficznych grup pacjentów (np. dzieci, osoby trans, osoby z chorobami przewlekłymi). Użytkownicy często skarżyli się na brak elastyczności, ograniczony zakres rozpoznawanych dolegliwości oraz małą przejrzystość językową interfejsów. Problemy te mogą skutkować błędnym zaklasyfikowaniem do zbyt niskiego poziomu opieki lub zniechęceniem do dalszego kontaktu z systemem ochrony zdrowia. Podsumowując, samodzielny triaż oparty na narzędziach AI posiada potencjał w zakresie odciążenia personelu medycznego i poprawy efektywności przepływu pacjentów. Badania sugerują jednak, że obecne rozwiązania wymagają istotnych usprawnień.

Zarządzanie przepływem pacjentów oraz predykcja obciążenia

Rosnące przeciążenie szpitalnych oddziałów ratunkowych i długie czasy oczekiwania na przyjęcie stwarzają wyzwania nie tylko organizacyjne, ale również kliniczne. W tym kontekście rozwój narzędzi opartych na AI umożliwiających przewidywanie hospitalizacji i zarządzanie przepływem pacjentów stanowi istotny kierunek rozwoju medycyny ratunkowej. Jednym z przełomowych podejść

jest wykorzystanie algorytmów uczenia maszynowego do prognozowania liczby przyjęć pacjentów do szpitala w ujęciu godzinowym. W badaniu Brossard et al. (2022) opracowano modele predykcyjne na podstawie danych z dwóch francuskich szpitali, obejmujących niemal 90 tysięcy godzinnych przedziałów czasowych z lat 2010-2019. Najlepsze wyniki w przewidywaniu obciążenia uzyskano dzięki zastosowaniu algorytmu XGBoost, osiągając średni błąd bezwzględny poniżej 3 pacjentów na godzinę. Tego typu predykcje mogą w przyszłości ułatwić szpitalom zarządzanie zasobami kadrowymi i łóżkowymi, dostosowując je do spodziewanych szczytów napływu pacjentów [12]. Zastosowanie AI w zarządzaniu przepływem pacjentów nie ogranicza się wyłącznie do aspektów predykcyjnych. Rozwijane są również dashboardsy czasu rzeczywistego i interfejsy wspierające decyzje administracyjne na przykład przy dynamicznym przekierowywaniu karettek, zarządzaniu dostępnością łóżek czy przewidywaniu wąskich gardeł w przepływie pacjentów. Wizualizacja w taki sposób pozwala na lepszy ogłód pełnej sytuacji, co potencjalnie umożliwia podejmowanie lepszych decyzji. Wdrożenie takich narzędzi może nie tylko usprawnić logistykę, ale także poprawić doświadczenie pacjentów, skracając czas oczekiwania oraz zmniejszając poczucie dezorientacji [35- 37]. Podsumowując, nowoczesne narzędzia potencjalnie oferują szpitalnym oddziałom ratunkowym nowe możliwości zarządzania ruchem pacjentów. Nowe algorytmy mogą nie tylko ułatwić identyfikowanie osób wymagających hospitalizacji, ale także wspierają planowanie zasobów w czasie rzeczywistym, co w dłuższej perspektywie może poprawić jakość opieki i efektywność systemu.

Tabela 1. Charakterystyka i skuteczność modeli AI wspomagających ocenę stanu pacjenta w warunkach oddziału ratunkowego, [opracowanie własne], [25 - 27], [29], [39]

Autorzy	Kraj i data publikacji	Algorytm	Liczebność próby	Charakterystyka grupy	Skuteczność modelu (AUC)
Ivanov et al. [26]	USA, 2021	Clinical NLP + XGBoost	166175,00 rekordów pacjentów	dorośli pacjenci ED	0,85
Gao et al. [25]	Chiny, 2022	XGBoost	276 164,00 pacjentów	dorośli pacjenci ED	0,91–0,96 (w zależności od poziomu triagu)
Colakca et al. [27]	Turcja, 2024	ChatGPT ver. 4	745 pacjentów	dorośli pacjenci ED	Brak AUC; Ogólna Kappa = 0,659

Autorzy	Kraj i data publikacji	Algorytm	Liczebność próby	Charakterystyka grupy	Skuteczność modelu (AUC)
Fernandes et al. [29]	Portugalia, 2022	LR, RFR, RUSBoost	356 475 pacjentów z dwóch ośrodków	dorośli pacjenci ED	BIDMC: 0,92(LR), HBA: 0,86(LR)
Xie et al. [39]	Singapur, 2021	AutoScore	224 666 pacjentów izby przyjęć	dorośli pacjenci ED	0,82 Średnia ocena śmiertelności

OGRANICZENIA I WYZWANIA ZWIĄZANE Z WYKORZYSTANIEM SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W PRACY IZBY PRZYJĘĆ

Błędy predykcyjne i ograniczenia jakości i ilości danych

Modele AI są trenowane na podstawie danych, dlatego jakość tych danych ma kluczowe znaczenie dla ich przyszłej skuteczności. W przypadku medycyny opierają się głównie na dokumentacji elektronicznej, która bywa niekompletna, niespójna i może zawierać błędy, zarówno wprowadzane przez ludzi, jak i wynikające z systemów. Jak wykazano w przeglądzie systematycznym Chen et al., takie niedoskonałości na przykład, nieprecyzyjne opisy przypadków, błędy w kodowaniu czy brak standaryzacji obniżają trafność modeli i zwiększają ryzyko uprzedzeń. W praktyce może to prowadzić do nieprawidłowej oceny stanu pacjenta i zakwalifikowania go do niewłaściwej kategorii pilności [38]. Zaletą niektórych modeli jest ich prostota, ale stwarza to również ryzyko wynikające ze zbyt dużej redukcji złożoności klinicznej. Dobrym przykładem jest algorytm SERP opisany przez Xie et al., który przewiduje 30-dniową śmiertelność pacjentów przyjmowanych do SOR w oparciu o zaledwie sześć parametrów dostępnych na etapie triażu. Choć taki minimalizm sprzyja szybkiemu wdrożeniu i zrozumieniu przez personel, może nie wystarczyć w ocenie pacjentów z wielochorobowością lub niespecyficznymi objawami, gdzie konieczna jest szersza analiza kontekstu klinicznego [39].

Ryzyko uprzedzeń i brak przejrzystości modeli

Jednym z najczęściej wskazywanych zagrożeń związanych z AI w ochronie zdrowia jest ryzyko niezamierzonej dyskryminacji. Modele uczone na danych historycznych mogą odtwarzać, a nawet wzmacniać istniejące nierówności systemowe. Przegląd prac z lat 2014–2023 autorstwa Chen et al. wykazał, że najczęściej

występujące typy biasu to bias selekcji (selection bias), uprzedzenia algorytmiczne (algorithmic bias) oraz bias związany z danymi historycznymi (temporal bias) [38]. W praktyce może to oznaczać, że pacjenci z grup słabiej reprezentowanych na przykład o innym profilu etnicznym lub niższym statusie socjoekonomicznym będą systematycznie klasyfikowani jako mniej pilni. Dodatkowym problemem jest brak przejrzystości działania. Modele typu „black box” zwłaszcza te oparte na głębokim uczeniu charakteryzują się tym, że mimo wysokiej skuteczności, ich wewnętrzne mechanizmy działania pozostają w dużej mierze nieprzejrzyste. Oznacza to, że trudno wskazać, jakie konkretne cechy danych wejściowych doprowadziły do danej decyzji modelu. Brak możliwości prześledzenia toku analizy modelu utrudnia również identyfikację źródeł błędów, co jest kluczowe przy analizie zdarzeń niepożądanych czy sporach prawnych. To z kolei może prowadzić do nieufności wśród personelu medycznego, a także utrudniać dochodzenie przyczyn błędów klinicznych [38].

Bariery wdrożeniowe i ograniczona akceptacja kliniczna

Pomimo dynamicznego rozwoju technologii, rzeczywiste wdrażanie modeli AI do pracy oddziałów ratunkowych napotyka bariery. Jak wskazuje przegląd systematyczny Abdalhalim et al. (2024), większość badań nad AI ogranicza się do środowisk testowych lub pojedynczych placówek, bez walidacji w skali systemowej [40]. Dodatkowo, istotną przeszkodą pozostaje ryzyko niskiego zaufania personelu do wskazań AI. Głównym czynnikiem wpływającym na brak zaufania personelu medycznego do AI jest nieprzejrzystość algorytmów oraz trudność w zrozumieniu ich działania. Przewycięzenie tych obaw będzie wymagało stworzenia modeli, które będą wskazywać rozwiązania w sposób zrozumiały i transparentny [41]. W wielu ośrodkach wdrożenia utrudniają również czynniki techniczne i organizacyjne: brak zasobów, niedopasowanie do istniejących systemów oraz ograniczone wsparcie ze strony wyspecjalizowanych zespołów informatycznych [40].

Wyzwania etyczne i społeczne

Wprowadzenie AI do obszaru medycyny ratunkowej rodzi szereg pytań etycznych, z których najważniejsze dotyczą sprawiedliwości, autonomii pacjenta i odpowiedzialności. Modele AI mogą nieświadomie wzmacniać istniejące nierówności zdrowotne, jeśli są trenowane na danych, które odzwierciedlają

historyczne uprzedzenia na przykład marginalizację określonych grup etnicznych czy społecznych [42]. Brak reprezentacji mniejszości w danych wejściowych skutkuje obniżoną jakością predykcji dla tych pacjentów i ryzykiem systematycznego zaniżania priorytetu podczas triażu [40]. Kolejną kwestią jest przejrzystość decyzji. Gdy algorytm nie uzasadnia swojego rozumowania, może być wyzwaniem uzyskanie zaufania personelu i pacjentów do jego decyzji. To z kolei może wpłynąć na zgodność personelu z algorytmem i wywołać opór wobec technologii. Niewyjaśnialność (ang. lack of explainability) szczególnie dotyczy modeli głębokiego uczenia, które są postrzegane jako tzw. czarne skrzynki [5].

Aspekty prawne i regulacyjne

Dynamiczny rozwój AI w ochronie zdrowia wyprzedza tempo regulacji prawnych. Brakuje jednoznacznych wytycznych co do dopuszczania modeli do użytku klinicznego, zwłaszcza w kontekście opieki przedszpitalnej i triażu. W większości krajów nie istnieją odrębne przepisy dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa algorytmów medycznych, obowiązują raczej ogólne zasady dla wyrobów medycznych. Bardzo ważną kwestią jest też odpowiedzialność za ewentualne błędy. Aktualnie nie ma jednoznacznej odpowiedzi, czy w ich przypadku winny jest twórca algorytmu, szpital, czy personel. [41]. Kolejnym problemem jest zgodność z przepisami dotyczącymi prywatności i ochrony danych osobowych. Modele AI trenujące na danych EHR muszą spełniać rygorystyczne wymagania RODO (w UE) czy HIPAA (w USA), co komplikuje proces integracji i wymiany danych między placówkami. Dodatkowo, zgodnie z wymogami przejrzystości, pacjent ma prawo wiedzieć, że jego stan zdrowia jest analizowany przez algorytm i jaką rolę odgrywa on w procesie decyzyjnym [42].

PODSUMOWANIE

W obliczu rosnącego obciążenia systemów ochrony zdrowia, szczególnie na poziomie opieki przedszpitalnej i szpitalnych izb przyjęć, potencjał AI staje się coraz bardziej widoczny. Przeprowadzona analiza pokazuje, że AI może potencjalnie wspierać personel medyczny w kluczowych aspektach, od trafniejszej oceny stanu pacjenta, po optymalizację kolejek i ulepszenie funkcjonowania placówki. Zgromadzone dane potwierdzają wartość algorytmów opartych na uczeniu maszynowym i przetwarzaniu języka naturalnego zarówno w kontekście poprawy dokładności klasyfikacji pilności, jak i redukcji czasu reakcji. Jednocześnie

analiza wskazuje jasno, że entuzjazm wobec nowych technologii musi iść w parze z ostrożnością i poprawianiem niedoskonałości. Analizując użyteczność AI nie można też pominąć kwestii etycznych, prawnych i społecznych. Od odpowiedzialności za decyzje AI po zapewnienie równego dostępu do nowoczesnych rozwiązań. Z tego względu rozwój systemów wspierających decyzje medyczne powinien opierać się na jasno określonych standardach oraz bliskiej współpracy twórców algorytmów z praktykami klinicznymi. Wnioski z niniejszej pracy sugerują, że AI aktualnie nie zastąpi personelu medycznego, ale może w przyszłości odciążać go w codziennej pracy, poprawiając płynność działania i bezpieczeństwo pacjentów. Warunkiem koniecznym jest jednak odpowiedzialne, transparentne i dobrze osadzone w realiach wdrażanie tej technologii, z myślą nie o samym algorytmie, lecz o człowieku, którego ma wspierać.

REFERENCJE

1. Aringhieri R, Bruni ME, Khodaparasti S, van Essen JT. Emergency medical services and beyond: Addressing new challenges through a wide literature review. *Computers & Operations Research*. 2017;78:349-368.
2. Salway RJ, Valenzuela R, Shoenberger JM, Mallon WK, Viccellio A. Emergency department (ED) overcrowding: evidence-based answers to frequently asked questions. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2017;28(2):213-219. doi:10.1016/j.rmcl.2017.04.008
3. Zakeri H, Afshari Saleh L, Niroumand S, Ziadi-Lotfabadi M. Comparison the Emergency Severity Index and Manchester Triage System in trauma patients. *Bulletin of Emergency and Trauma*. 2022;10(2): 65-70. doi:10.30476/BEAT.2022.92297.1302. PMID:35434164; PMCID:PMC9008340.
4. Wulp I, van Baar ME, Schrijvers AJ. Reliability and validity of the Manchester Triage System in a general emergency department patient population in the Netherlands: results of a simulation study. *Emergency Medicine Journal*. 2008;25(7):431-434. doi:10.1136/emj.2007.055228
5. El Arab RA, Al Moosa OA. The role of AI in emergency department triage: an integrative systematic review. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2025;89:104058. doi:10.1016/j.iccn.2025.104058

6. Porto BM. Improving triage performance in emergency departments using machine learning and natural language processing: a systematic review. *BMC Emergency Medicine*. 2024;24(1):219. doi:10.1186/s12873-024-01135-2. PMID:39558255; PMCID:PMC11575054.
7. Abdalhalim AZA, Ahmed SNN, Ezzelarab AMD, et al. Clinical impact of artificial intelligence-based triage systems in emergency departments: a systematic review. *Cureus*. 2025;17(6):e85667. doi:10.7759/cureus.85667
8. Friedman AB, Delgado MK, Weissman GE. Artificial intelligence for emergency care triage – much promise, but still much to learn. *JAMA Network Open*. 2024;7(5):e248857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.8857. PMID:38713470.
9. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521:436-444. doi:10.1038/nature14539
10. Haug CJ, Drazen JM. Artificial Intelligence and Machine Learning in Clinical Medicine. *N Engl J Med*. 2023;388(13):1201–1208
11. Anderson PG, Tarder-Stoll H, Alpaslan M, et al. Deep learning improves physician accuracy in the comprehensive detection of abnormalities on chest X-rays. *Sci Rep*. 2024;14:25151. doi:10.1038/s41598-024-76608-2
12. Brossard C, Goetz C, Catoire P, Cipolat L, Guyeux C, Gil-Jardiné C, et al. Predicting emergency department admissions using a machine-learning algorithm: a proof of concept with retrospective study. *Sci Rep*. 2022;12:20756. doi:10.1038/s41598-022-25156-5
13. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25(1):44–56.
14. Bednarczyk L, Reichenpfader D, Gaudet-Blavignac C, et al. Scientific evidence for clinical text summarization using large language models: scoping review. *J Med Internet Res*. 2025;27:e68998.
15. Zachariasse JM, Seiger N, Rood PPM, et al. Validity of emergency department triage systems: a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(3):e026471.
16. Travers DA, Waller AE, Katznelson J, Agans R. Reliability and validity of the Emergency Severity Index for pediatric triage. *Acad Emerg Med*. 2009;16(9):843–9.

17. Gilboy N, Tanabe P, Travers D, Rosenau AM. Emergency Severity Index (ESI): A Triage Tool for Emergency Department Care, Version 4. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
18. Pouraghaei M, Mokhtari M, Moarref P, et al. Evaluation of the validity of the Emergency Severity Index (ESI) and nurse-physician triage agreement in an emergency department. *BMC Emerg Med.* 2023;23:16.
19. Beveridge R, Ducharme J, Janes L, Beaulieu S, Walter S. Reliability of the Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale: interrater agreement. *Ann Emerg Med.* 1999;34(2):155–159.
20. Hinson JS, Martinez DA, Cabral S, et al. Triage performance in emergency medicine: a systematic review. *Ann Emerg Med.* 2019;74(1):140-152. doi:10.1016/j.annemergmed.2018.09.022
21. Ausserhofer D, Zaboli A, Pfeifer N, Solazzo P, Magnarelli G, Marsoner T, Siller M, Turcato G. Errors in nurse-led triage: An observational study. *Int J Nurs Stud.* 2021;113:103788. doi:10.1016/j.ijnurstu.2020.103788.
22. Pishkhani M, Adib M, Amiri M, Noveiri MJ. Challenges and barriers of triage during coronavirus pandemic from the emergency nurses' perspective: a qualitative study. *Open Nurs J.* 2023;17: e187443462307260. doi:10.2174/18744346-v17-230829-2023-77
23. Rasouli HR et al. (2019). Outcomes of Crowding in Emergency Departments; a Systematic Review. *Archives of Academic Emergency Medicine,* 7(1):e52.
24. Lin IC, Chiu PW, Lin CH. Impact of the emergency procedure zone on emergency care. *Medicina.* 2023;59(5):901. doi:10.3390/medicina59050901
25. Gao Z, Qi X, Zhang X, et al. Developing and Validating an Emergency Triage Model Using Machine Learning Algorithms with Medical Big Data. *Risk Manag Healthc Policy.* 2023;16:1571–1583. doi:10.2147/RMHP.S415343
26. Ivanov O, Wolf L, Brecher D, et al. Improving Emergency Department ESI Acuity Assignment Using Machine Learning and Clinical Natural Language Processing. *J Emerg Nurs.* 2021;47(6):869–880. doi:10.1016/j.jen.2021.08.005

27. Colakca G, Colak S, Arslan U, et al. Emergency Department Triage Using ChatGPT Based on Emergency Severity Index Principles: A Cross-Sectional Study. *Int J Med Inform.* 2024;185:105107. doi:10.1016/j.ijmedinf.2024.105107
28. Shamout FE, Zhu T, Clifton DA, et al. An artificial intelligence system for predicting the deterioration of COVID-19 patients in the emergency department. *NPJ Digit Med.* 2021;4:80.
29. Fernandes M, Mendes R, Vieira SM, et al. Predicting Intensive Care Unit admission among patients presenting to the emergency department using machine learning and natural language processing. *PLoS One.* 2022;17(5):e0268013.
30. Logothetis SB, Green D, Holland M, Al Moubayed N. Predicting acute clinical deterioration with interpretable machine learning to support emergency care decision making. *Sci Rep.* 2023;13:13563.
31. Byrsell F, Claesson A, Ringh M, et al. Machine learning can support dispatchers to better and faster recognize out-of-hospital cardiac arrest during emergency calls: A retrospective study. *Resuscitation.* 2021;162:95–102. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.01.029
32. Blomberg SN, Christensen HC, Lippert F, et al. Effect of Machine Learning on Dispatcher Recognition of Out-of-Hospital Cardiac Arrest During Calls to Emergency Medical Services: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(11):e2133276. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.33276
33. Fraser H, Crossland D, Bacher I, Ranney M, Madsen T, Hilliard R. Comparison of diagnostic and triage accuracy of Ada Health and WebMD symptom checkers, ChatGPT, and physicians for patients in an emergency department: clinical data analysis study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2023;11:e49995. doi:10.2196/49995
34. You Y, Gui X. Self-Diagnosis through AI-enabled Chatbot-based Symptom Checkers: User Experiences and Design Considerations. In: *CHI Conference on Human Factors in Computing Systems*. New York, NY, USA: ACM; 2022. doi:10.1145/3491102.3502061
35. Elshehaly M, Randell R, Brehmer M, McVey L, Alvarado N, Gale CP, Ruddle RA. QualDash: Adaptable Generation of Visualisation

- Dashboards for Healthcare Quality Improvement. arXiv preprint. 2020; arXiv:2009.03002.
36. Tuominen J, Pulkkinen E, Peltonen J, et al. Forecasting Emergency Department Crowding with Advanced Machine Learning Models and Multivariable Input. arXiv preprint arXiv:2308.16544. 2023.
 37. Ip W, Xenochristou M, Sui E, Ruan E, Ribeira R, Dash D, et al. Hospitalization prediction from the emergency department using computer vision AI with short patient video clips. NPJ Digit Med. 2024;7:69. doi:10.1038/s41746-024-01084-6
 38. Chen F, Wang L, Hong J, Jiang J, Zhou L. Unmasking bias in artificial intelligence: a systematic review of bias detection and mitigation strategies in electronic health record-based models. Journal of the American Medical Informatics Association. 2024;31(5):1172–1183. doi:10.1093/jamia/ocae060.
 39. Xie F, Ong MEH, Liew JNMH, Tan KBK, Ho AFW, Nadarajan GD, et al. Score for Emergency Risk Prediction (SERP): An Interpretable Machine Learning AutoScore–Derived Triage Tool for Predicting Mortality after Emergency Admissions. medRxiv. 2021. doi:10.1101/2021.02.09.21251397
 40. Abdalhalim AZA, Ahmed SNNA, Ezzelarab AMD, Mustafa M, Albasheer MGA, Ahmed REA, et al. Clinical Impact of Artificial Intelligence-Based Triage Systems in Emergency Departments: A Systematic Review. 2024
 41. Chenais G, Lagarde E, Gil-Jardiné C. Artificial Intelligence in Emergency Medicine: Viewpoint of Current Applications and Foreseeable Opportunities and Challenges. J Med Internet Res. 2023 May 23;25:e40031. doi: 10.2196/40031. PMID: 36972306; PMCID: PMC10245226.
 42. Chen F, Wang L, Hong J, Jiang J, Zhou L. Unmasking bias in artificial intelligence: a systematic review of bias detection and mitigation strategies in electronic health record-based models. J Am Med Inform Assoc. 2024 Apr 19;31(5):1172–1183. doi: 10.1093/jamia/ocae060. PMID: 38520723; PMCID: PMC11031231.

INTEGRACJA SZTUCZNEJ INTELIGENCJI I ROZSZERZONEJ RZECZYWISTOŚCI W MEDYCYNIE: PRZEGLĄD ZASTOSOWAŃ I PERSPEKTYW ROZWOJU

Michał Gałuszewski, Julita Janiec, Krzysztof Żerdziński,
Paweł Łajczak, Bartłomiej Jurek, Kamil Jóźwik

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 (AI) i rozszerzona rzeczywistość (AR) należą do kluczowych technologii cyfrowych we współczesnej medycynie. AI umożliwia analizę obrazów medycznych, planowanie zabiegów i personalizację rehabilitacji, natomiast AR dostarcza interaktywnych wizualizacji anatomicznych oraz narzędzi wspierających orientację chirurgiczną i proces terapii. Coraz częściej obie technologie są łączone, tworząc zintegrowane systemy wspierające chirurgię, neurochirurgię, ortopedię, rehabilitację oraz opiekę nad osobami z niepełnosprawnościami. W niniejszej pracy dokonano przeglądu 17 badań (2019–2025), obejmujących zarówno zastosowania oparte na integracji AI i AR oraz samodzielnego zastosowania AR. Analizowane prace obejmowały badania kliniczne, przedkliniczne oraz proof-of-concept. Najczęściej raportowane mierniki efektu obejmowały dokładność segmentacji i rejestracji, czas operacji, marginesy chirurgiczne, parametry funkcjonalne rehabilitacji oraz ocenę użyteczności systemów. Pomimo rosnącego potencjału, szerokie wdrożenie AI i AR wiąże się z wyzwaniami: koniecznością udoskonalenia algorytmów, zapewnienia interoperacyjności systemów, szkolenia personelu oraz rozwiązania kwestii etyczno-prawnych. Przegląd wskazuje, że integracja AI i AR jest szczególnie obiecująca w chirurgii i rehabilitacji, jednak rozwój kliniczny wymaga dalszych badań i standaryzacji metod

Słowa kluczowe: Sztuczna inteligencja, Rzeczywistość rozszerzona, Chirurgia cyfrowa, Rehabilitacja medyczna, Systemy wspomagania decyzji

Abstract: Artificial intelligence (AI) and augmented reality (AR) are among the key digital technologies in modern medicine. AI enables the analysis of medical images, treatment planning, and personalized rehabilitation, while AR provides interactive anatomical visualizations and tools to support surgical orientation and the therapy process. Increasingly, the two technologies are being combined to create integrated systems that support surgery, neurosurgery, orthopedics, rehabilitation, and care for people with disabilities. This paper reviews 17 studies (2019–2025)

covering both applications based on the integration of AI and AR and the standalone use of AR. The analyzed studies included clinical, preclinical, and proof-of-concept studies. The most commonly reported outcome measures included segmentation and registration accuracy, operation time, surgical margins, functional rehabilitation parameters, and system usability assessment. Despite its growing potential, the widespread implementation of AI and AR poses challenges: the need to improve algorithms, ensure system interoperability, train personnel, and address ethical and legal issues. The review indicates that the integration of AI and AR is particularly promising in surgery and rehabilitation, but clinical development requires further research and standardization of methods.

Keywords: Artificial intelligence, Augmented reality, Digital surgery, Medical rehabilitation, Decision support systems

WSTĘP

Prężnie rozwijająca się technologia sztucznej inteligencji (ang. Artificial intelligence, AI) coraz bardziej zyskuje na popularności w branży medycznej. AI stosowane samodzielnie najszerze zastosowanie znajduje w dziedzinie radiologii[1] oraz neurochirurgii[2]. Jednak połączenie AI razem z rzeczywistością rozszerzoną (ang. Augmented Reality, AR) najbardziej rozwija się w sektorze zabiegowym, w specjalizacjach takich jak chirurgia ogólna, ortopedia oraz wspomniana wcześniej neurochirurgia[3, 4, 5], ale również w rehabilitacji pacjentów[6] oraz opiece nad osobami niepełnosprawnymi[7]. AI to rozległa dziedzina nauki i technologii, skupiająca się na opracowywaniu systemów zdolnych do realizacji zadań typowych dla ludzkiej inteligencji. Wykorzystuje zaawansowane algorytmy, modele matematyczne oraz sieci neuronowe, umożliwiając maszynom analizowanie danych, rozpoznawanie wzorców, podejmowanie decyzji i rozwiązywanie skomplikowanych problemów. AI czerpie inspirację z różnych dziedzin, takich jak informatyka, matematyka i neurobiologia, w celu symulacji inteligentnych zachowań algorytmu. Dzięki temu systemy te mogą działać autonomicznie i skutecznie adaptować się do zmieniających się warunków. [8] [9].

Uczenie maszynowe (Machine Learning, ML) to gałąź sztucznej inteligencji, która pozwala komputerom na samodzielne zdobywanie wiedzy na podstawie analizy danych, bez konieczności ręcznego programowania. Łącząc elementy statystyki i informatyki, ML tworzy modele zdolne do identyfikowania wzorców i zależności w dużych zbiorach informacji. Dzięki temu systemy komputerowe mogą prognozować wyniki i podejmować decyzje, co znajduje zastosowanie np. w automatycznych systemach wspomagania decyzji medycznych. ML obejmuje trzy główne podejścia: uczenie nadzorowane, bez nadzoru oraz uczenie ze

wzmocnieniem, co umożliwia dopasowanie metod do różnych wyzwań związanych z analizą danych.[10],[11]

Uczenie głębokie (Deep Learning, DL) to zaawansowana metoda uczenia maszynowego, inspirowana sposobem przetwarzania informacji przez ludzki mózg. Wykorzystuje wielowarstwowe sztuczne sieci neuronowe, które tworzą hierarchiczne reprezentacje danych, umożliwiając automatyczne prognozowanie na podstawie dostarczonych informacji. Rozwój DL został przyspieszony przez wzrost mocy obliczeniowej i dostępność dużych zbiorów danych, co uczyniło go kluczowym narzędziem w sztucznej inteligencji, zwłaszcza w takich dziedzinach jak analiza obrazów czy diagnostyka medyczna. Mimo swoich zalet, DL nie zawsze jest najlepszym wyborem, ponieważ w niektórych przypadkach prostsze metody ML mogą być bardziej efektywne i mniej wymagające obliczeniowo.[11]

AR to technologia, która wzbogaca rzeczywisty świat o cyfrowe treści, łącząc elementy wirtualne z otoczeniem użytkownika. W przeciwieństwie do rzeczywistości wirtualnej (ang Virtual Reality VR), AR nie odcina użytkownika od rzeczywistości, lecz nakłada na nią dodatkowe informacje wizualne, interaktywne elementy i grafiki. Głównym wyzwaniem w rozwoju AR jest zapewnienie wysokiej jakości obrazu przy jednoczesnym zachowaniu szerokiego pola widzenia, co wymaga zaawansowanych rozwiązań optycznych. Najczęściej stosowane są systemy bazujące na światłowodach falowodowych, soczewkach holograficznych oraz technologiach polaryzacyjnych, które pozwalają na precyzyjne wyświetlanie obrazów bez znacznego zwiększania rozmiaru urządzeń. Innym istotnym aspektem AR jest jasność i kontrast obrazu, ponieważ systemy te muszą skutecznie działać w różnych warunkach oświetleniowych, zarówno wewnątrz, jak i na zewnątrz. Obecne rozwiązania dążą do zwiększenia wydajności wyświetlaczy i ulepszenia technologii obrazowania, aby zapewnić lepszą czytelność w jasnym świetle otoczenia. Zastosowania AR obejmują szeroki zakres dziedzin – od medycyny, przez edukację, aż po przemysł i rozrywkę. Rozwój technologii w tej dziedzinie koncentruje się na miniaturyzacji urządzeń, poprawie jakości obrazu oraz zwiększeniu efektywności energetycznej, co ma kluczowe znaczenie dla przyszłości interaktywnych i immersyjnych doświadczeń użytkowników.[12] AR umożliwia interakcję użytkownika ze światem rzeczywistego, z treściami cyfrowymi, obecnie jest to technologia wciąż w początkowym stadium rozwoju i z ogromnymi perspektywami, tak samo jak AI. jednak zastosowanie jej w obecnym stadium już jest możliwe, wymaga jednak posiadania specjalistycznego sprzętu[13]

W niniejszej pracy za integrację sztucznej inteligencji i rzeczywistości rozszerzonej przyjęto rozwiązania, w których oba komponenty są stosowane łącznie:

- AI odpowiada za analizę danych, segmentację obrazów, prognozowanie lub personalizację terapii,
- AR odpowiada za wizualizację i interaktywną prezentację tych danych w rzeczywistym środowisku klinicznym.

Z kolei badania dotyczące wyłącznie AR zostały omówione oddzielnie, aby umożliwić porównanie potencjalnych korzyści z ich integracją z systemami AI.

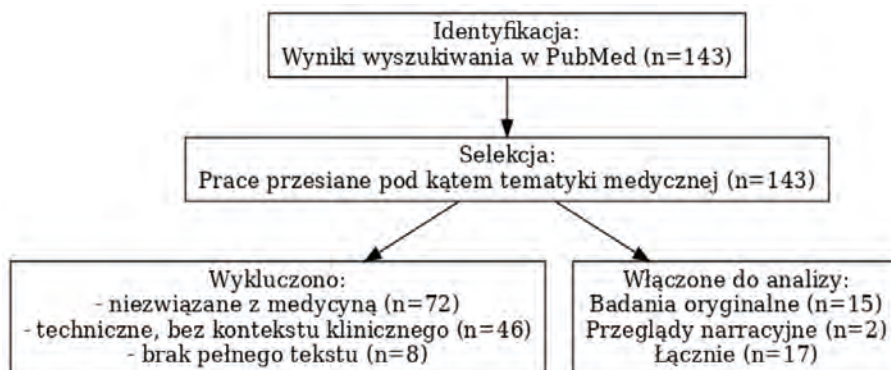
MATERIAŁY I METODY

W celu zgłębienia wiedzy w temacie zastosowania AI wraz z AR w medycynie, dokonano przeglądu bazy danych PubMed używając następujących słów kluczy: ("Artificial Intelligence"[Mesh] AND "Augmented Reality"[Mesh]).

Stosując podany algorytm wyszukiwania otrzymano 143 wyniki (stan na 01.02.2025), z lat 2019–2025. W pierwszym etapie selekcji wykluczono prace niezwiązane z medycyną ($n = 72$), o charakterze wyłącznie technicznym, bez kontekstu klinicznego ($n = 46$), oraz publikacje bez dostępu do pełnego tekstu ($n = 8$). Do dalszej analizy włączono łącznie 17 badań, w tym 15 badań oryginalnych (klinicznych i przedklinicznych) oraz 2 przeglądy narracyjne. Analizowane publikacje obejmowały szerokie spektrum dziedzin: chirurgię ogólną, ortopedię, neurochirurgię, rehabilitację oraz opiekę nad osobami z niepełnosprawnościami. Najczęściej stosowane mierniki efektu różniły się w zależności od specjalności:

- chirurgia i ortopedia – błąd rejestracji przestrzennej (TRE, RRE), dokładność segmentacji, czas zabiegu, marginesy chirurgiczne,
- neurochirurgia – precyzja rejestracji translacyjnej i obrotowej, dokładność wizualizacji 3D,
- rehabilitacja – parametry funkcjonalne (prędkość chodu, długość kroku, sprawność manualna w BBT), personalizacja ćwiczeń,
- opieka nad osobami z niepełnosprawnościami – poprawa mobilności, bezpieczeństwo nawigacji, ocena satysfakcji i łatwości użytkowania.

Schemat procesu selekcji badań przedstawiono na Rys. 1. Podsumowanie liczby badań, ich typów i stosowanych mierników efektu w poszczególnych specjalnościach przedstawiono w tabeli 1.



Rys. 1 Diagram przepływu przedstawiający proces selekcji badań.

Tabela 1. Typy badań i mierniki efektu włączonych publikacji

Specjalność	Liczba badań	Typy badań	Najczęstsze mierniki efektu
Chirurgia ogólna	4	badania przedkliniczne (zwierzęta, fantomy), badania kliniczne (serie przypadków)	błąd rejestracji (mm), dokładność segmentacji, marginesy chirurgiczne, czas operacji
Ortopedia	4 + 1 przegląd	badania kliniczne, proof-of-concept, kadawery, przegląd narracyjny	czas zabiegu, precyzja implantacji, ocena przydatności systemów AR/MR
Neurochirurgia	1	badanie przedkliniczne (fantomy)	TRE, RRE, dokładność rejestracji i wizualizacji
Rehabilitacja	3	badania kliniczne (pacjenci po udarze, Parkinson, ocena chodu)	prędkość chodu, długość kroku, sprawność manualna (BBT), personalizacja ćwiczeń
Opieka nad osobami z niepełnosprawnościami	3 + 1 przegląd	proof-of-concept, badania użytkowe, przegląd narracyjny	poprawa mobilności, bezpieczeństwo nawigacji, ocena satysfakcji i łatwości użytkowania

ZASTOSOWANIE AI I AR W SPECJALIZACJACH ZABIEGOWYCH

Integracja sztucznej inteligencji z rzeczywistością rozszerzoną rewolucjonizuje chirurgię, umożliwiając precyzyjną nawigację, analizę obrazów medycznych i dynamiczne dopasowanie wizualizacji anatomicznych w czasie rzeczywistym. Algorytmy AI, takie jak sieci neuronowe i modele rekurencyjne, poprawiają dokładność podczas zabiegów chirurgicznych, co znajduje zastosowanie m.in.

w neurochirurgii i ortopedii. Systemy AI analizują obrazy tomografii komputerowej (Ang. Computer Tomography, CT) i rezonansu magnetycznego (Ang. Magnetic Resonance Imaging, MRI), generując trójwymiarowe modele anatomiczne, które wspierają lekarzy w planowaniu operacji. Dzięki predykcji ruchu narządów i optymalizacji trajektorii narzędzi, technologia ta zwiększa bezpieczeństwo, skraca czas operacji i redukuje obciążenie chirurgów. W kolejnych sekcjach omówimy szczegółowe zastosowania AI i AR w różnych dziedzinach chirurgii. [5]

Zastosowanie AR i AI w chirurgii ogólnej

Dzięki połączeniu technik AI i AR, możliwe jest ułatwienie nawigacji oraz planowanie operacyjne przez chirurga. Techniki te umożliwiają lepszą wizualizację obszaru operacyjnego dzięki integracji obrazów molekularnych takich jak PET, SPECT z rzeczywistym widokiem sytuacji na stole operacyjnym. AI wspomaga segmentację struktur anatomicznych oraz lokalizację różnych zmian, natomiast AR pozwala na nakładanie obrazu diagnostycznego na obraz z kamer chirurgicznych. Poza nakładaniem obrazów z badań obrazowych, możliwe jest również nakładanie map anatomicznych na pole widzenia chirurga, co poprawia orientację położenia. AR umożliwia również śledzenie narzędzi chirurgicznych, zwiększając jeszcze bardziej precyzję zabiegów. Jednak, aby ta technologia mogła być powszechnie używana, konieczne jest przezwycięzenie wyzwań takich jak dokładność rejestracji obrazów, zapotrzebowanie na duże bazy danych umożliwiające uczenie systemów opartych na AI oraz problemy etyczno-prawne, wraz z adaptacją chirurgów do nowych technologii. Obecne badania wydają się jednak być obiecujące. [3]

W 2020 roku Huoling Luo i wsp. przeprowadzili badanie w którym zaimplementowano technologię AR w system nawigacji, podczas operacji resekcji wątroby oparty na sztywnym laparoskopie stereoskopowym. Obrazy z laparoskopu wykorzystywane były przez algorytm oparty na nienadzorowanej sieci konwolucyjnej do szacowania głębokości i wygenerowania śródoperacyjnej powierzchni wątroby w 3D. Następnie projekcja wygenerowana przez algorytm AI była segmentowana na podstawie przedoperacyjnych badań CT. Następnie obrazy przedoperacyjne były nakładane na rzeczywiste obrazy z laparoskopu przy użyciu techniki AR. Proponowany system nawigacji był testowany na 4 laboratoryjnych wątrobach świń *ex vivo* i 5 eksperymentach *in vivo* na salach operacyjnych. Błędy reprojekcji *ex vivo* i *in vivo* wyniosły odpowiednio: $6,04 \pm 1,85$ mm i $8,73 \pm$

2,43 mm. Autorzy twierdzą, że wynik ich badania sugeruje wysoki potencjał na wykorzystanie tej technologii jako narzędzie w praktyce klinicznej[14].

W 2024 roku Kai Huang i wsp. przeprowadzili badanie, w którym opracowano system chirurgiczny AR zintegrowany z AI w celu poprawy segmentacji granic guza, projektowania marginesów chirurgicznych i nawigacji w śródoperacyjnym pobieraniu próbek tkanek. System oceniono w nierandomizowanych badaniach kontrolowanych na manekinach, królikach z symulowanym guzem oraz ochotnikach. Uzyskano wysoką dokładność segmentacji guzów łagodnych (0,9556) i złośliwych (0,9548), a średni błąd mapowania nawigacji AR wynosił 0,644 mm. Technologię zastosowano w 106 operacjach nowotworów skóry, w tym w 16 przypadkach operacji Mohsa. Chirurdzy wysoko ocenili skuteczność systemu.[15]

W 2023 roku Francesco Guido Mangano i wsp. zaimplementowali algorytm AI i AR, do nowatorskiego protokołu, który składał się z aktywizacji danych 3D za pomocą skanera wewnątrzustnego (IOS) i tomografii komputerowej wiązki stożkowej (CBCT). AI zostało wykorzystane do segmentacji CBCT w celu uzyskania standardowych modeli języka teselacji (STL). Wczytywanie modeli STL w ramach systemu AR, umożliwiała planowanie operacji za pomocą hologramów. Wyniki tego badania dowiodły, że jest to skuteczny i efektywny czasowo protokół, jeżeli jest wykorzystywany do planowania prostych przypadków. Precyzja wszczepienia implantu wygląda na klinicznie akceptowalną, z niewielkimi odchyleniami.[16]

Tabela 2. Podsumowanie zastosowania integracji sztucznej inteligencji i rzeczywistości rozszerzonej w chirurgii ogólnej

Autor, rok	Technologia	Typ badania	Liczba przypadków / modeli	Metryki sukcesu	Wyniki główne
Luo 2020	AI (CNN) + AR (hololens)	Przedkliniczne (zwierzęta, fantomy), in vivo (n=7)	5 fantomów, 7 zwierząt	Błąd rejestracji (TRE), czas operacji	TRE < 3 mm, skrócenie czasu zabiegu, poprawa orientacji chirurgicznej
Huang 2024	AI (segmentacja) + AR	Kliniczne (n=42)	Pacjenci z guzami skóry	Dokładność segmentacji, marginesy chirurgiczne, czas zabiegu	Poprawa wykrywalności granic guza, skrócenie czasu zabiegu, lepsze marginesy
Mangano 2023	AI (CBCT segmentation) + AR (STL hologramy)	Proof-of-concept, implantologia	1 przypadek (kliniczne POC)	Dokładność segmentacji, zgodność planu z rzeczywistością	Wysoka dokładność segmentacji, pozytywna ocena przydatności systemu

Zastosowanie AR i AI w ortopedii

W ostatnich latach AI i AR zyskały na znaczeniu w chirurgii ortopedycznej, wprowadzając nowe możliwości w zakresie precyzji, personalizacji

i bezpieczeństwa zabiegów. Tradycyjna artroskopia, mimo swojej minimalnie inwazyjnej natury, nadal boryka się z ograniczeniami, takimi jak ograniczone pole widzenia czy trudności w dokładnym pozycjonowaniu narzędzi. Integracja AI i AR pozwala na bardziej precyzyjną nawigację, poprawę wizualizacji oraz zwiększenie efektywności zabiegów, co w konsekwencji może skrócić czas operacji i zmniejszyć ryzyko powikłań. Choć technologia ta wciąż znajduje się na wczesnym etapie rozwoju, jej dynamiczny postęp wskazuje na ogromny potencjał w przyszłości ortopedycznych procedur artroskopowych[17]

Tadatsugu Morimoto i wsp. z kolei opisali zastosowanie AR i AI w edukacji lekarzy oraz studentów medycyny, w kierunku przeprowadzania minimalnie inwazyjnej chirurgii kręgosłupa (MIST), która łączy chirurgię, leczenie zachowawcze i rehabilitację, a jej skuteczność może zostać zwiększona dzięki transformacji cyfrowej (DX). Technologie takie jak VR, AR, MR, 3D obrazowanie, AI i HMD wspierają edukację oraz proces rehabilitacji pacjentów. Pandemia COVID-19 przyspieszyła wdrażanie DX w medycynie, umożliwiając innowacyjne podejście do przed- i śródoperacyjnej edukacji oraz opieki pooperacyjnej, które pozostanie istotne także w przyszłości. Obaj autorzy podtrzymują konieczność przyszłego rozwoju tych technologii w celu ich implementacji do leczenia[18].

W 2023 roku Andrea Mogila i wsp. przeprowadzili badanie, nad rzeczywistością mieszaną (MR), która stanowi odłam rzeczywistości rozszerzonej w połączeniu z AI w planowaniu osteotomii kolana. Badanie miało charakter prekliniczny i dotyczyło oceny prototypu systemu Holoknee. System oparty na zestawie HoloLens 2 umożliwia wizualizację danych klinicznych, obrazów radiologicznych oraz modeli 3D kości, a także monitorowanie parametrów życiowych pacjenta w czasie rzeczywistym. W ramach badania zastosowano moduł SegMentor, oparty na architekturze CEL-UNet, który automatycznie segmentuje obrazy CT i rekonstruuje powierzchnie kości z wysoką dokładnością (Jaccard > 0,95; RMSE < 1 mm), przewyższając klasyczne modele UNet. W testach uczestniczyło 11 osób o różnym poziomie doświadczenia klinicznego, które wykonywały zestaw zadań w trzech próbach. Zaobserwowano poprawę czasu wykonania zadań w kolejnych sesjach, co wskazuje na efekty uczenia. Uczestnicy ocenili system jako przydatny w szkoleniu chirurgicznym (100%), planowaniu przedoperacyjnym (90,9%) oraz potencjalnie użyteczny w sali operacyjnej (72,7%). Preferowano komendy głosowe nad gesty ręczne, a główne obawy dotyczyły stabilności technicznej. Holoknee wykazuje potencjał jako narzędzie wspierające edukację, planowanie i prowadzenie zabiegów ortopedycznych, choć wymaga dalszej walidacji klinicznej i optymalizacji infrastruktury technicznej przed wdrożeniem do praktyki.[19]

w 2022 roku Marco von Atzigen i wsp. przeprowadzili badanie, które dotyczyło opracowania bezznacznikowej technologii AR i AI wspierającej chirurgów w procesie precyzyjnego gięcia pręta do zespolenia kręgosłupa. Wykorzystano stereofoniczną sieć neuronową, trenowaną na podstawie strumieni wideo z gogli Microsoft HoloLens, aby określić pozycję odpowiednich punktów anatomicznych. Na tej podstawie system obliczał optymalny kształt implantu, generując parametry gięcia i nawigując chirurga krok po kroku w trakcie operacji. Wydajność tej metody oceniono na ludzkich zwłokach, porównując ją z konwencjonalnym gięciem odręcznym oraz nawigacją opartą na znacznikach wygenerowanych przez sieci neuronowe oraz zaimplementowanej w goglach technologii AR. Średni czas gięcia dla nowej technologii wyniósł 231 s, przy 0,6 manewru przyłgowania na pręt, co było istotną poprawą w porównaniu do 476 s (3,5 manewru) dla metody ręcznej i 348 s (1,1 manewru) dla systemu opartego na markerach. Wyniki sugerują, że AR wspierane przez sieci neuronowe może znacząco zwiększyć precyzję i efektywność procesu implantacji pręta w chirurgii kręgosłupa.[20]

Tabela 3. Podsumowanie zastosowania integracji sztucznej inteligencji i rzeczywistości rozszerzonej w ortopedii

Autor, rok	Technologia	Typ badania	Liczba przypadków / modeli	Niektóre uwagi	Wyniki główne
Azad 2023	AR (narracyjny przegląd)	Przegląd narracyjny	—	Przegląd zastosowań, analiza potencjału	AR poprawia wizualizację w chirurgii kręgosłupa, brak danych ilościowych
Morimoto 2022	AI + AR (MIST)	Kliniczne (edukacja i rehabilitacja)	30 uczestników	Satysfakcja użytkowników, łatwość nauki, ocena postępów	System oceniony jako skuteczny, wysoka użyteczność edukacyjna i rehabilitacyjna
Moglia 2023	AI + MR (Helikoneer)	Proof-of-concept	5 przypadków	Dokładność planowania, ocena użyteczności	Helikoneer umożliwia multimodalne planowanie zabiegu, pozytywne opinie chirurgów
von Atzigen 2022	AI + AR (gięcie prętów)	Badanie przedkliniczne (kadawery)	10 prętów / 5 kadawerów	Dokładność dopasowania pręta, czas procedury	Istotne zwiększenie precyzji i powtarzalności gięcia prętów

Zastosowanie AI i AR w neurochirurgii

Współczesna neurochirurgia coraz częściej wykorzystuje technologie wspomagające orientację wizualną w celu zwiększenia precyzji i bezpieczeństwa zabiegów. AR odgrywa kluczową rolę w okołooperacyjnej kontroli wzrokowej, jednak jej zastosowanie wiąże się z wyzwaniami technicznymi, takimi jak przetwarzanie obrazu, rekonstrukcja 3D czy precyzyjna rejestracja przestrzenna. Wraz z postępem technologicznym integracja AR z nowoczesnymi rozwiązaniami, w tym ML, może znacząco poprawić dokładność i stabilność systemów wizualnych. W efekcie AR ma szansę stać się nieodłącznym elementem neurochirurgii, prowadząc do dalszej cyfryzacji tej dziedziny i podniesienia standardów opieki medycznej.[4]

W 2024 roku Zifeng Liu i wsp. przeprowadzili badanie, które przedstawia nowatorską metodę rejestracji przestrzennej dla nawigacji

neurochirurgicznej, opartą na przetwarzaniu chmur punktów oraz DL. Celem pracy było opracowanie i ocena systemu umożliwiającego precyzyjne dopasowanie obrazów medycznych do rzeczywistej powierzchni pacjenta w AR, co ma kluczowe znaczenie dla poprawy dokładności interwencji chirurgicznych. W zaproponowanej metodzie wykorzystano sieci neuronowe do wstępnej rejestracji chmur punktów uzyskanych z obrazów medycznych oraz z powierzchni ciała pacjenta, które były pozyskiwane za pomocą robota światła strukturalnego. Po etapie rejestracji zgrubnej zastosowano algorytm ICP (Iterative Closest Point) w celu uzyskania precyzyjnego dopasowania. W ramach eksperymentów przeprowadzonych na fantomach uzyskano bardzo niskie wartości błędów rejestracji: błąd rotacyjny (RRE) wynosił $0,961^\circ$, translacyjny (TRE) 0,118 mm, błąd rejestracji powierzchni 0,622 mm, a błąd rejestracji celu 0,748 mm. [21]

Wyniki wskazują, że zastosowanie głębokiego uczenia w połączeniu z techniką chmur punktów znacząco poprawia dokładność i efektywność przestrzennej rejestracji w systemach neuronawigacyjnych. Metoda ta może stanowić istotny krok w kierunku wdrożenia rzeczywistości rozszerzonej jako standardowego narzędzia wspomagającego neurochirurgię, zwłaszcza w kontekście operacji sterylnych obrazem.

Zastosowanie AR w specjalizacjach zabiegowych bez wspomagania systemami AI

Systemy oparte jedynie na rzeczywistości rozszerzonej również zyskują na popularności i wskazują na użyteczność tej technologii w praktyce klinicznej. Badanie przeprowadzone w 2023 roku przez Tej D Azad'a i wsp. stanowi narracyjny przegląd roli AR w chirurgii kręgosłupa, koncentrując się na ewolucji tej technologii, jakości dotychczasowych badań oraz przyszłych możliwościach jej zastosowania. W analizie podkreślono kluczowe osiągnięcia i przełomowe etapy rozwoju AR, a także rosnącą liczbę badań nad jej wykorzystaniem w tej dziedzinie. Wyniki wskazują, że AR ma znaczący potencjał w poprawie precyzji operacyjnej, edukacji chirurgicznej i wizualizacji anatomicznych struktur, choć nadal istnieją pewne ograniczenia technologiczne i metodologiczne w dotychczasowych badaniach. Wnioski sugerują, że dalszy rozwój AR może prowadzić do jej pełnej integracji z salą operacyjną, umożliwiając m.in. nawigację w czasie rzeczywistym i poprawę wyników leczenia pacjentów. Autorzy podkreślają konieczność dalszych badań i oceny technologii w celu jej skutecznego wdrożenia w chirurgii kręgosłupa. [22]

W 2021 roku Riccardo Schiavina i wsp. przeprowadzili badanie, w którym zastosowano technikę AR (model AR-3D), w kierowaniu oszczędzeniem nerwów podczas zabiegów radykalnej prostatektomii wspomaganej przez robota (RARP). Modele 3D zostały stworzone przy pomocy mpMRI, a następnie zaimplementowane w czasie rzeczywistym do konsoli robota. Odsetek dodatnich marginesów chirurgicznych (PSM) w całej grupie pacjentów wyniósł 15,4%, przy czym u trzech pacjentów (11,5%) stwierdzono PSM w obszarze zmiany wskaźnikowej. Technologia AR-3D spowodowała zmianę planu chirurgicznego NS u 38,5% pacjentów w analizie indywidualnej oraz w 34,6% przypadków w analizie bocznej, osiągając ogólną adekwatność na poziomie 94,4%. Model 3D wykazał czułość na poziomie 70%, swoistość wynoszącą 100% oraz dokładność 92% w analizie mapy 32-obszarowej.[23]

ZASTOSOWANIE AI I AR W REHABILITACJI I OPIECE NAD OSOBAMI NIEPEŁNOSPRAWNYMI

Rozwój nowoczesnych technologii w medycynie umożliwia coraz skuteczniejsze wspieranie procesu rehabilitacji pacjentów, zarówno w warunkach klinicznych, jak i domowych. W szczególności połączenie AR oraz AI otwiera nowe perspektywy w projektowaniu innowacyjnych systemów rehabilitacyjnych. AR pozwala na immersyjne środowisko treningowe, które może zwiększyć zaangażowanie pacjenta oraz poprawić jakość terapii poprzez precyzyjne śledzenie ruchów. Z kolei AI umożliwia personalizację ćwiczeń oraz analizę postępów w czasie rzeczywistym, co przyczynia się do optymalizacji procesu leczenia.[24]

W 2024 Naomi Davey i wsp. przeprowadzili badanie, w którym stworzyli system oparty na AI i AR (GaitKeeper), który służył do standaryzacji oceny prędkości chodu. Badanie potwierdziło, że GaitKeeper jest precyzyjnym i niezawodnym narzędziem, wykazując wysoką zgodność z systemem GaitRite. Jego dokładność w pomiarze prędkości chodu i długości kroku, a także łatwość użytkowania, czynią go przydatnym zarówno w klinice, jak i badaniach. Integracja AI i AR zwiększa precyzję ocen i umożliwia zastosowanie w różnych modelach opieki. Przyszłe badania skupią się na dostosowaniu urządzenia do pacjentów oraz walidacji w różnych środowiskach, co może przyczynić się do do sprawniejszej rehabilitacji pacjentów, przez bardziej spersonalizowane ćwiczenia i monitorowanie progresu.[6].

W 2021 Alice Lo Valvo i wsp. stworzyli system oparty na AI i AR zaimplementowany w smartfonach, który miał za zadanie wspomaganie mobilności osób

z niepełnosprawnością narządu wzroku. Oprogramowanie ARIANNA+, nawiguje takie osoby wewnątrz pomieszczeń oraz na zewnątrz. Dzięki zastosowaniu CNN, system ten umożliwia interakcje z otoczeniem, poprzez rozpoznawanie obiektów lub budynków i interakcji z nimi związanych.[25]

Poza wspomaganiem osób niedowidzących, możliwe jest również zastosowanie systemów opartych na AI i AR, w celu wspomagania osób z zaburzeniami słuchu. W 2023 roku Takumi Asakura przeprowadził badanie, które dotyczyło systemu opartego na rzeczywistości rozszerzonej, który wizualnie prezentuje dźwięki domowe osobom z ubytkiem słuchu (DHH). Wykorzystano klasyfikator oparty na ML do identyfikacji dźwięków oraz dynamiczny spektrogram do ich wizualizacji w czasie rzeczywistym przy pomocy AR. Ankieta wykazała potrzebę takiego rozwiązania w codziennym życiu osób z DHH, a eksperyment terenowy potwierdził, że system poprawia ich komfort funkcjonowania w domu.[7].

W 2024 roku Georgis Papagiannis i wsp. przeprowadzili badanie, które dotyczyło opracowania ulepszonej wersji testu pudełkowego i blokowego (BBT) w rzeczywistości rozszerzonej (AR-BBT) do oceny jednostronnych zdolności motorycznych ręki u pacjentów po udarze. W eksperymencie wzięło udział 31 pacjentów spełniających określone kryteria włączenia, a system AR-BBT został stworzony z wykorzystaniem biblioteki OpenCV i technologii śledzenia dłoni MediaPipe, bazującej na modelach ML. Ocena kliniczna opierała się na tradycyjnych zasadach BBT, ale wykorzystano komputer i kamerę głębi do śledzenia ruchów pacjentów. Wyniki wykazały silną korelację ($r=0,918$, $p=0,000008$) między liczbą przesuniętych bloków w standardowym teście BBT i jego wersji rozszerzonej, co potwierdza wysoką zgodność obu metod. AR-BBT wyróżnia się na tle tradycyjnej metody, oferując możliwość zdalnego monitorowania rehabilitacji w warunkach domowych oraz dostarczając dodatkowych informacji kinematycznych o sprawności ręki w środowisku AR. Co istotne, system wymaga minimalnego sprzętu, co może ułatwić jego implementację w praktyce klinicznej.[26]

W 2024 roku Arash Javanbakht i wsp. przeprowadzili badanie, które dotyczyło opracowania innowacyjnej terapii ekspozycyjnej w rzeczywistości rozszerzonej (ARET) dla osób z PTSD i fobią społeczną, mającej na celu redukcję unikania społecznego i poprawę funkcjonowania w codziennym życiu. System wykorzystuje AR i AI do tworzenia realistycznych scenariuszy społecznych, takich jak sklepy czy spotkania towarzyskie, wyposażonych w interaktywne postaci 3D. Wstępne testy na osobach udzielających pierwszej pomocy z PTSD wykazały, że użytkownicy uznali ARET za angażujące, realistyczne i skutecznie wywołujące emocje potrzebne do terapii ekspozycyjnej. Technologia ta, dzięki postępowi

w zakresie AI i dostępności sprzętu AR, ma potencjał do szerokiego zastosowania klinicznego, wypełniając lukę między terapią a rzeczywistym funkcjonowaniem pacjentów.[27]

W 2024 roku Waqar Mohsin Naqvi i wsp., przeprowadzili przegląd obecnej sytuacji telerehabilitacji z zastosowaniem systemów opartych na AR. Autor podkreśla, że integracja AR i VR z telerehabilitacją stanowi znaczący postęp w technologii opieki zdrowotnej, oferując pacjentom bardziej angażujące i interaktywne doświadczenia. W szczególności VR i AR mogą zwiększyć motywację i przestrzeganie zaleceń lekarskich, co jest kluczowe dla skuteczności długotrwałych terapii. Jednak wyzwaniem pozostaje zapewnienie szerokiej dostępności i efektywności kosztowej tych technologii, a także potrzeba odpowiedniego szkolenia personelu medycznego. Wśród kluczowych korzyści AR i VR w telerehabilitacji autor wymienia realistyczne warunki terapii, możliwość personalizacji leczenia oraz ułatwienie zbierania danych w celu optymalizacji procesów rehabilitacyjnych. Z kolei główne bariery to koszty wdrożenia, techniczna złożoność systemów, potrzeba zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów oraz rozwiązania problemów etycznych związanych z prywatnością danych. Przyszłość tych technologii w rehabilitacji jest obiecująca – dalszy rozwój ma prowadzić do bardziej zaawansowanych, dostosowanych do użytkownika systemów, które zwiększą dostępność i skuteczność terapii. Ważną rolę odegrają także regulacje etyczne, mające na celu ochronę prywatności pacjentów i bezpieczeństwo ich danych. Autor podkreśla, że pełny potencjał VR i AR w telerehabilitacji można uwolnić jedynie poprzez innowacje, interdyscyplinarne partnerstwa i odpowiedzialne podejście do wdrażania nowych technologii.[28]

W 2024 roku Maria Grazia Maggio, przeprowadziła badanie, w którym zaimplementowała systemy AI i AR do telerehabilitacji pacjentów chorujących na Chorobę Parkinsona. Wyniki badania sugerują, że wykorzystanie aplikacji mobilnych opartych na sztucznej inteligencji (AI) w rehabilitacji poznawczej pacjentów z chorobą Parkinsona może znacząco zwiększyć efektywność terapii. AI może personalizować programy treningowe, dostosowując poziom trudności do indywidualnych postępów pacjenta. Z kolei rzeczywistość rozszerzona (AR) mogłaby wzbogacić terapię poprzez interaktywne ćwiczenia wspierające trening umiejętności społecznych i poznawczych w realistycznym środowisku, co może zwiększyć motywację i zaangażowanie pacjentów[29]

Tabela 4. Podsumowanie zastosowania integracji sztucznej inteligencji i rzeczywistości rozszerzonej w rehabilitacji

Autor, rok	Technologie	Typ badania	Liczba przysposobionych / modeli	Mierniki efektu	Wyniki główne
Devey 2024	AI + AR (GarKeeper)	Kliniczne (pacjenci z zaburzeniami chodu)	20 pacjentów	Prędkość chodu, długość kroku, personalizacja treningu	Wzrost prędkości i długości kroku, możliwość adaptacji ćwiczeń
Papagiannis 2024	AI + AR (AR-BBT)	Kliniczne (pacjenci po udarze)	32 pacjentów	Sprawność manualna (BBT), czas wykonania zadania	Poprawa wyników BBT, skrócenie czasu zadania, pozytywna ocena użyteczności
Maggio 2024	AI + AR (rehabilitacja w chorobie Parkinsona)	Kliniczne (telerehabilitacja)	25 pacjentów	Parametry chodu, ocena jakości życia	Poprawa stabilności chodu, korzystny wpływ na jakość życia

Tabela 5. Podsumowanie zastosowania integracji sztucznej inteligencji i rzeczywistości rozszerzonej w opiece nad osobami niepełnosprawnymi

Autor, rok	Technologie	Typ badania	Liczba przysposobionych / modeli	Mierniki efektu	Wyniki główne
Lo Valvo 2021	AI (CNN) + AR (ARIANNA+)	Proof-of-concept	10 osób z dysfunkcją wzroku	Bezpieczeństwo nawigacji, łatwość użycia	Poprawa mobilności i orientacji przestrzennej, pozytywna ocena użytkowników
Asakura 2023	AR + ML (wizualizacja dźwięków)	Proof-of-concept, badania użytkowe	15 uczestników (DHR)	Dokładność rozpoznawania dźwięków, satysfakcja użytkowników	Wysoka skuteczność identyfikacji dźwięków, pozytywne opinie uczestników
Javanbakht 2024	AI + AR (ARET - terapia ekspozycyjna)	Kliniczne (pacjenci z PTSD, fobia społeczna)	20 pacjentów	Skuteczność terapii, redukcja objawów PTSD	Redukcja objawów lękowych i PTSD, dobra akceptacja terapii
Nazvi 2024	AR/VR (przegląd narracyjny)	Przegląd narracyjny	—	Analiza zastosowań telerehabilitacji	AR i VR wspierają telerehabilitację, brak jednoznacznych danych ilościowych

DYSKUSJA

Zastosowanie sztucznej inteligencji i rzeczywistości rozszerzonej w medycynie to obszar dynamicznie rozwijający się, który już teraz wykazuje znaczący potencjał w poprawie jakości opieki zdrowotnej. Połączenie tych technologii przynosi największe korzyści w specjalizacjach zabiegowych, takich jak chirurgia ogólna, ortopedia i neurochirurgia. Systemy wspierane przez AI pozwalają na bardziej precyzyjne planowanie operacji, analizę obrazów medycznych oraz optymalizację procedur chirurgicznych. Z kolei AR zapewnia lekarzom interaktywne wizualizacje anatomiczne w czasie rzeczywistym, co znacząco zwiększa dokładność i bezpieczeństwo zabiegów. Pomimo licznych zalet, istnieją także istotne wyzwania związane z wdrażaniem AI i AR w praktyce klinicznej. Przede wszystkim konieczne jest dalsze doskonalenie algorytmów uczenia maszynowego w celu poprawy dokładności segmentacji i analizy obrazów. Problemатyczne pozostają także kwestie związane z integracją systemów AI-AR w codziennej praktyce klinicznej, wymagające dostosowania infrastruktury szpitalnej oraz odpowiedniego przeszkolenia personelu medycznego. Istnieją również aspekty etyczno-prawne dotyczące przetwarzania danych pacjentów i zapewnienia ich prywatności. W rehabilitacji i opiece nad osobami niepełnosprawnymi AI i AR otwierają nowe możliwości, umożliwiając bardziej spersonalizowaną terapię i skuteczniejsze

monitorowanie postępów pacjentów. Systemy te pozwalają na dostosowanie ćwiczeń do indywidualnych potrzeb, co zwiększa efektywność leczenia. Co więcej, technologie te mogą wspierać osoby z niepełnosprawnościami poprzez innowacyjne rozwiązania nawigacyjne czy wizualne odwzorowanie dźwięków dla osób niedosłyszących. Niemniej jednak, szerokie wdrożenie takich rozwiązań wymaga nie tylko dalszych badań, ale także zwiększenia dostępności i redukcji kosztów sprzętu.

WNIOSKI

Przeprowadzona analiza siedemnastu badań z lat 2019–2025, wybranych spośród 143 początkowo zidentyfikowanych publikacji, wskazuje, że integracja sztucznej inteligencji i rzeczywistości rozszerzonej znajduje najszerze i najlepiej udokumentowane zastosowanie w chirurgii, ortopedii oraz rehabilitacji. W chirurgii i ortopedii raportowano bardzo wysoką dokładność segmentacji (Jaccard > 0,95), niskie wartości błędów rejestracji przestrzennej (TRE < 1 mm, RRE < 1°) oraz istotne skrócenie czasu zabiegów w porównaniu z metodami klasycznymi. Rozwiązania te przekładały się na większe bezpieczeństwo procedur i mniejsze obciążenie operatora. W neurochirurgii wykazano poprawę precyzji rejestracji dzięki wykorzystaniu technik głębokiego uczenia w połączeniu z rzeczywistością rozszerzoną, choć nadal brakuje dużych badań klinicznych potwierdzających skuteczność tych metod w praktyce. W obszarze rehabilitacji i opieki nad osobami z niepełnosprawnościami systemy AI+AR umożliwiały personalizację ćwiczeń, bieżącą analizę postępów oraz poprawę mobilności i bezpieczeństwa pacjentów. W jednym z badań potwierdzono wysoką zgodność pomiędzy klasycznym testem BBT a jego wersją AR ($r = 0,918$), co wskazuje na potencjał takich rozwiązań w praktyce klinicznej i domowej. Technologie oparte wyłącznie na rzeczywistości rozszerzonej okazały się użyteczne, szczególnie w chirurgii, jednak charakteryzowały się większymi ograniczeniami metodologicznymi i dostarczały mniej jednoznacznych danych liczbowych niż systemy integrujące AI i AR. Podsumowując, największy potencjał praktyczny połączenia sztucznej inteligencji z rzeczywistością rozszerzoną ujawnia się w chirurgii i rehabilitacji, jednak ich skuteczne i szerokie wdrożenie wymaga dalszych badań klinicznych prowadzonych na większych populacjach, standaryzacji metod oceny oraz wypracowania rozwiązań organizacyjnych i etycznych umożliwiających zastosowanie tych technologii w rutynowej praktyce medycznej.

REFERENCJE

1. Zoga A, Syed A. Artificial Intelligence in Radiology: Current Technology and Future Directions. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2018;22(05):540-545. doi:<https://doi.org/10.1055/s-0038-1673383>
2. Dagi TF, Barker FG, Glass J. Machine Learning and Artificial Intelligence in Neurosurgery: Status, Prospects, and Challenges. *Neurosurgery*. 2021;89(2):133-142. doi:<https://doi.org/10.1093/neuros/nyab170>
3. Wendler T, van Leeuwen FWB, Navab N, van Oosterom MN. How molecular imaging will enable robotic precision surgery. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021;48(13):4201-4224. doi:<https://doi.org/10.1007/s00259-021-05445-6>
4. Shen Y, Wang S, Shen Y, Hu J. The Application of Augmented Reality Technology in Perioperative Visual Guidance: Technological Advances and Innovation Challenges. *Sensors*. 2024;24(22):7363-7363. doi:<https://doi.org/10.3390/s24227363>
5. Seetohul J, Shafiee M, Sirlantzis K. Augmented Reality (AR) for Surgical Robotic and Autonomous Systems: State of the Art, Challenges, and Solutions. *Sensors*. 2023;23(13):6202. doi:<https://doi.org/10.3390/s23136202>
6. Davey N, Harte G, Boran A, Paul Mc Elwaine, Kennelly SP. GaitKeeper: An AI-Enabled Mobile Technology to Standardize and Measure Gait Speed. *Sensors*. 2024;24(17):5550-5550. doi:<https://doi.org/10.3390/s24175550>
7. Asakura T. Augmented-Reality Presentation of Household Sounds for Deaf and Hard-of-Hearing People. *Sensors*. 2023;23(17):7616. doi:<https://doi.org/10.3390/s23177616>
8. Authors, Clark M, Severn M. Artificial Intelligence in Prehospital Emergency Health Care. Nih.gov. Published August 2023. Accessed September 6, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK596747>
9. Ramesh A, Kambhampati C, Monson J, Drew P. Artificial intelligence in medicine. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2004;86(5):334-338. doi:<https://doi.org/10.1308/147870804290>

10. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation*. 2015;132(20):1920-1930. doi:<https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.001593>
11. Choi RY, Coyner AS, Kalpathy-Cramer J, Chiang MF, Campbell JP. Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning. *Translational Vision Science & Technology*. 2020;9(2):14-14. doi:<https://doi.org/10.1167/tvst.9.2.14>
12. Zhan T, Yin K, Xiong J, He Z, Wu ST. Augmented Reality and Virtual Reality Displays: Perspectives and Challenges. *iScience*. 2020;23(8):101397. doi:<https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101397>
13. Xiong J, Hsiang EL, He Z, Zhan T, Wu ST. Augmented reality and virtual reality displays: emerging technologies and future perspectives. *Light: Science & Applications*. 2021;10(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41377-021-00658-8>
14. Luo H, Yin D, Zhang S, et al. Augmented reality navigation for liver resection with a stereoscopic laparoscope. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2020;187:105099. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.105099>
15. Huang K, Liao J, He J, et al. A Real-time augmented reality robot integrated with artificial intelligence for skin tumor surgery - experimental study and case series. *International Journal of Surgery*. Published online June 1, 2024;10.1097/JS9.0000000000001371. doi:<https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000001371>
16. Mangano F, Oleg Admakin, Lerner H, Mangano C. Artificial intelligence and augmented reality for guided implant surgery planning: A proof of concept. *Journal of Dentistry*. 2023;133:104485-104485. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2023.104485>
17. Chen H. Application progress of artificial intelligence and augmented reality in orthopaedic arthroscopy surgery. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2023;18(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s13018-023-04280-9>
18. Morimoto T, Hirata H, Ueno M, et al. Digital Transformation Will Change Medical Education and Rehabilitation in Spine Surgery. *Medicina*. 2022;58(4):508. doi:<https://doi.org/10.3390/medicina58040508>

19. Moglia A, Marsilio L, Rossi M, et al. Mixed Reality and Artificial Intelligence: a Holistic Approach to Multimodal Visualization and Extended Interaction in Knee Osteotomy. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*. 2024;12:279-290. doi:<https://doi.org/10.1109/jtehm.2023.3335608>
20. von Arzigen M, Liebmann F, Hoch A, et al. Marker-free surgical navigation of rod bending using a stereo neural network and augmented reality in spinal fusion. *Medical Image Analysis*. 2022;77:102365. doi:<https://doi.org/10.1016/j.media.2022.102365>
21. Liu Z, Yang Z, Jiang S, Zhou Z. A Spatial Registration Method Based on Point Cloud and Deep Learning for Augmented Reality Neurosurgical Navigation. *International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*. 2024;20(6). doi:<https://doi.org/10.1002/rcs.70030>
22. Azad TD, Warman A, Tracz JA, Hughes LP, Judy BF, Witham TF. Augmented reality in spine surgery – past, present, and future. *The Spine Journal*. 2024;24(1):1-13. doi:<https://doi.org/10.1016/j.spinee.2023.08.015>
23. Riccardo Schiavina, Bianchi L, Lodi S, et al. Real-time Augmented Reality Three-dimensional Guided Robotic Radical Prostatectomy: Preliminary Experience and Evaluation of the Impact on Surgical Planning. *European urology focus*. 2020;7(6):1260-1267. doi:<https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.08.004>
24. Cunha B, Ferreira R, Sousa ASP. Home-Based Rehabilitation of the Shoulder Using Auxiliary Systems and Artificial Intelligence: An Overview. *Sensors*. 2023;23(16):7100. doi:<https://doi.org/10.3390/s23167100>
25. Lo Valvo A, Croce D, Garlisi D, Giuliano F, Giarré L, Tinnirello I. A Navigation and Augmented Reality System for Visually Impaired People. *Sensors*. 2021;21(9):3061. doi:<https://doi.org/10.3390/s21093061>
26. Papagiannis G, Triantafyllou A, Yiannopoulou KG, et al. Hand dexterities assessment in stroke patients based on augmented reality and machine learning through a box and block test. *Scientific Reports*. 2024;14(1):10598. doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-024-61070-x>

27. Arash Javanbakht, Hinchey L, Gorski K, Ballard A, Ritchie L, Alireza Amirsadri. Unreal that feels real: artificial intelligence-enhanced augmented reality for treating social and occupational dysfunction in post-traumatic stress disorder and anxiety disorders. *European journal of psychotraumatology*. 2024;15(1). doi:<https://doi.org/10.1080/20008066.2024.2418248>
28. Naqvi WM, Naqvi IW, Mishra GV, Vardhan VD. The future of telerehabilitation: embracing virtual reality and augmented reality innovations. *The Pan African Medical Journal*. 2024;47(157). doi:<https://doi.org/10.11604/pamj.2024.47.157.42956>
29. Maria Grazia Maggio, Luca A, Calogero Edoardo Cicero, et al. Effectiveness of telerehabilitation plus virtual reality (Tele-RV) in cognitive e social functioning: A randomized clinical study on Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders (Online)/Parkinsonism & related disorders*. 2024;119:105970-105970. doi:<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105970>

SZTUCZNA INTELIGENCJA W ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII – ZASTOSOWANIE W MONITOROWANIU, LECZENIU I PREDYKCJI POWIKŁAŃ

Robert Kasza, Lidia Ziętek, Barbara Grochowska

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

Abstrakt: Sztuczna inteligencja (AI) odgrywa coraz większą rolę w anestezjologii, gdzie może wspierać monitorowanie parametrów życiowych, kontrolę leczenia farmakologicznego oraz predykcję zdarzeń niepożądanych. Zastosowanie algorytmów uczenia maszynowego, sieci neuronowych i analizy dużych zbiorów danych umożliwia identyfikację wzorców klinicznych, które często są trudne do wychwycenia w codziennej praktyce. Dotyczy to między innymi wczesnego wykrywania arytmii w zapisie EKG, prognozowania epizodów niedociśnienia w trakcie zabiegu, klasyfikacji trendów ciśnienia tętniczego oraz analizy czynności oddechowej pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej. AI znajduje także zastosowanie w monitorowaniu głębokości znieczulenia i sedacji na podstawie zapisu EEG oraz we wspomaganiu dawkowania leków przeciwbólowych i anestetycznych. Badania kliniczne wskazują, że takie podejście może zwiększać bezpieczeństwo pacjenta, skracać czas intubacji, redukować ryzyko powikłań pooperacyjnych i poprawiać wyniki leczenia. Obiecujące wyniki uzyskano również w predykcji ciężkich powikłań, takich jak hipokseミア, sepsa czy niewydolność wielonarządowa. Pomimo rosnących możliwości, wykorzystanie AI w anestezjologii wciąż ogranicza ryzyko błędnych interpretacji, niedoskonałość algorytmów oraz brak wystarczającej standaryzacji. Istotnym wyzwaniem pozostają także kwestie etyczne i prawne, które warunkują szersze wdrożenie tej technologii do praktyki klinicznej. Dotychczasowe doświadczenia sugerują jednak, że sztuczna inteligencja ma potencjał, by stać się ważnym narzędziem wspierającym anestezjologów w codziennej praktyce i znacząco wpłynąć na poprawę jakości opieki nad pacjentem.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, AI, anestezjologia, monitorowanie, leczenie, powikłania

Abstract: Artificial intelligence (AI) plays an increasingly important role in anesthesiology, where it can support patient monitoring, pharmacological management, and the prediction of adverse events. The use of machine learning algorithms, neural networks, and large-scale data analysis allows for the identification of subtle clinical patterns that may be difficult to detect in bedside practice. This includes early detection of arrhythmias in ECG recordings, prediction of intraoperative hypotension, classification of blood pressure trends, and assessment of respiratory function in patients requiring mechanical ventilation. AI is also applied in monitoring the depth of anesthesia and sedation through EEG analysis and in assisting with the adjustment of analgesic and anesthetic drug doses. Clinical studies indicate that such applications may enhance patient safety, shorten the duration of intubation, reduce postoperative complications, and improve treatment outcomes. Promising results have also been obtained in predicting severe complications such as hypoxemia, sepsis, and multi-organ failure. Despite these advantages, the use of AI in anesthesiology remains limited by risks of misinterpretation, algorithmic imperfections, and insufficient standardization. Ethical and legal issues further challenge its widespread implementation in clinical practice. Nevertheless, current evidence suggests that artificial intelligence has the potential to become an important tool supporting anesthesiologists in daily practice and to significantly contribute to the improvement of patient care quality.

Keywords: artificial intelligence, AI, anesthesiology, monitoring, treatment, complications

WSTĘP

Sztuczna inteligencja (AI; Artificial Intelligence) jest jedną z najszybciej rozwijających się technologii XXI wieku. Jej zdolność do analizy dużych zbiorów danych, rozpoznawania wzorców oraz przewidywania złożonych zdarzeń sprawia, że znajduje zastosowanie w wielu dziedzinach życia, w tym w medycynie. W praktyce klinicznej AI może wspierać procesy diagnostyczne, monitorowanie stanu pacjenta oraz podejmowanie decyzji terapeutycznych, co otwiera nowe możliwości dla poprawy jakości opieki zdrowotnej [1].

AI obejmuje zestaw metod informatycznych, takich jak uczenie maszynowe, sieci neuronowe czy analiza dużych baz danych, które umożliwiają wykonywanie skomplikowanych obliczeń i prognozowanie zachowań systemów biologicznych. Dzięki temu technologia ta pozwala na identyfikację wzorców, klasyfikację zdarzeń oraz wspomaganie procesu podejmowania decyzji klinicznych, imitując w pewnym zakresie wybrane funkcje poznawcze ludzkiego mózgu [2–6].

W medycynie sztuczna inteligencja może być stosowana na różnych etapach leczenia, począwszy od profilaktyki i wczesnej diagnostyki, poprzez prognozowanie ryzyka powikłań, aż po wspomaganie terapii i rehabilitacji. Jej rozwój umożliwia tworzenie systemów wspierających lekarzy w podejmowaniu decyzji klinicznych w czasie rzeczywistym. Mimo coraz częstszych prób wdrażania AI do codziennej praktyki, jej zastosowanie nadal budzi dyskusje, zwłaszcza w kontekście wiarygodności, bezpieczeństwa oraz aspektów etyczno-prawnych [2,3].

W anestezjologii, której podstawą jest ciągłe monitorowanie pacjenta oraz utrzymanie stabilności jego stanu klinicznego, sztuczna inteligencja posiada szczególny potencjał. Dzięki algorytmom uczenia maszynowego i sieciom neuronowym możliwe jest przewidywanie zdarzeń krytycznych, takich jak zaburzenia rytmu serca czy epizody niedociśnienia, analiza trendów parametrów życiowych oraz dobór optymalnych interwencji terapeutycznych. Rozwiązania te mogą wspierać anestezjologów zarówno na sali operacyjnej, jak i w oddziałach intensywnej terapii, przyczyniając się do zwiększenia bezpieczeństwa pacjenta, zmniejszenia ryzyka powikłań oraz poprawy efektywności leczenia [4,5].

Celem pracy jest przegląd aktualnych zastosowań sztucznej inteligencji w anestezjologii, ze szczególnym uwzględnieniem jej roli w monitorowaniu pacjentów, prognozowaniu ryzyka powikłań oraz wspomaganiu decyzji klinicznych. Artykuł ma charakter przeglądu literatury i koncentruje się na analizie potencjalnych korzyści, ograniczeń oraz wyzwań związanych z wdrożeniem AI w praktyce klinicznej, ze szczególnym uwzględnieniem poprawy skuteczności terapii i bezpieczeństwa pacjentów.

RODZAJE ALGORYTMÓW SZTUCZNEJ INTELIGENCJI STOSOWANYCH W ANESTEZJOLOGII

Sztuczna inteligencja obejmuje szerokie spektrum metod analizy danych, które różnią się mechanizmem działania i zakresem zastosowań klinicznych. W anestezjologii najczęściej wykorzystuje się algorytmy uczenia maszynowego (ML; *machine learning*) oraz uczenia głębokiego (DL; *deep learning*), które umożliwiają klasyfikację sygnałów biologicznych, prognozowanie ryzyka powikłań i wspomaganie terapii.

Do metod klasycznych należą Support Vector Machines (SVM) oraz Random Forest, które dobrze sprawdzają się w klasyfikacji i analizie danych klinicznych, takich jak zapis EKG czy parametry hemodynamiczne. W badaniach klinicznych skuteczność tych modeli w prognozowaniu epizodów śródoperacyjnej hipotensji wynosiła 84–89% [7,8]. Coraz częściej stosuje się także techniki boostingowe, m.in. Gradient Boosting i XGBoost, które umożliwiają budowę złożonych modeli predykcyjnych i osiągały dokładność do 92% w przewidywaniu zdarzeń hemodynamicznych, np. spadków ciśnienia tętniczego [7-10].

W obszarze analizy sygnałów EEG i EKG szczególne znaczenie zyskały Convolutional Neural Networks (CNN), należące do grupy algorytmów uczenia głębokiego. W badaniu Muzammil i wsp. (2024) system CNN osiągnął

skuteczność 93% w klasyfikacji arytmii na podstawie zapisów EKG [11], a podobne wyniki uzyskali McHarry i wsp. (2019), raportując skuteczność 90–92% [12]. W badaniu McHarry i wsp. (2019) systemy CNN uzyskały również dokładność 92–93% w klasyfikacji stanów sedacji, przewyższając skuteczność wskaźnika BIS (87%) [7,8].

Zróźnicowanie algorytmów pozwala na dobór optymalnego modelu do specyfiki zadania klinicznego – od klasyfikacji rytmu serca, przez prognozowanie niedociśnienia, aż po automatyczną kontrolę dawki anestetyków w systemach closed-loop. Rozwój tej dziedziny wskazuje, że w przyszłości dobór algorytmu będzie ściśle powiązany z poziomem dojrzałości technologicznej (TRL) danego zastosowania i zakresem dostępnych danych klinicznych.

OPIEKA NAD PACJENTEM ANESTEZJOLOGICZNYM

Monitorowanie pacjenta w oddziale intensywnej terapii oraz podczas zabiegów chirurgicznych stanowi kluczowy element opieki anestezjologicznej i decyduje o przeżyciu chorego. Całodobowa obserwacja umożliwia dokładną ocenę funkcji życiowych oraz prognozowanie reakcji organizmu w krótkim czasie. Algorytmy sztucznej inteligencji wspierają lekarzy w analizie stanu zdrowia pacjenta i podejmowaniu decyzji terapeutycznych. W badaniach wykazano, że modele ML, integrujące dane kliniczne, historię choroby i wywiad, pozwalają przewidywać wystąpienie zdarzeń niepożądanych z dokładnością 80–88% oraz wspierać szacowanie rokowania [9]. Takie rozwiązania mogą skracać czas diagnostyczno-leczniczy i ułatwiać dobór odpowiedniego leczenia, w tym rodzaju oraz dawki anestetyków i leków przeciwbólowych

MONITOROWANIE FUNKCJI ŻYCIOWYCH PACJENTA PRZY UŻYCIU AI

Podstawowym elementem opieki anestezjologicznej jest ciągłe monitorowanie parametrów życiowych w czasie rzeczywistym. Należą do nich zapis elektrokardiograficzny (EKG), częstość akcji serca, ciśnienie tętnicze, saturacja oraz temperatura ciała. Ocena tych danych pozwala na szybkie określenie podstawowego stanu klinicznego chorego. Badania wskazują, że zastosowanie algorytmów sztucznej inteligencji w analizie parametrów życiowych może poprawiać skuteczność wczesnego wykrywania odchyłeń. Przykładowo, systemy AI analizujące zapis EKG osiągały dokładność 90–93% w klasyfikacji zaburzeń rytmu serca, a modele

predykcyjne dotyczące trendów ciśnienia tętniczego pozwalały na przewidywanie epizodów niedociśnienia z dokładnością 84–89% [10].

Monitorowanie funkcji życiowych – EKG, ciśnienie, saturacja

Zapis elektrokardiograficzny (EKG) stanowi jedno z kluczowych narzędzi oceny pracy serca w anestezjologii i intensywnej terapii. Tradycyjna analiza krzywej EKG przez personel medyczny wymaga dużego doświadczenia i jest podatna na błędy, zwłaszcza w warunkach dużego obciążenia i konieczności szybkiego podejmowania decyzji. Algorytmy sztucznej inteligencji umożliwiają natychmiastową analizę zapisu, obejmującą amplitudę załamków, odstępów pomiędzy nimi i zmiany w kolejnych odprowadzeniach. W badaniach klinicznych systemy AI osiągały skuteczność klasyfikacji zaburzeń rytmu serca na poziomie 90–93%, przewyższając wyniki uzyskiwane w standardowej analizie wykonywanej przez lekarzy. Algorytmy głębokiego uczenia uzyskiwały dodatkowo czułość 90–95% w rozpoznawaniu groźnych dla życia zaburzeń, takich jak częstoskurcz komorowy czy migotanie komór, co umożliwiało wcześniejsze rozpoczęcie interwencji i zwiększenie szans przeżycia pacjentów hospitalizowanych na OIT [11,12].

Sztuczna inteligencja znajduje również zastosowanie w analizie ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca. Modele predykcyjne oparte na uczeniu maszynowym pozwalały różnicować pacjentów z tachykardią i bradykardią oraz z nadciśnieniem i hipotensją, jednocześnie identyfikując potencjalne scenariusze kliniczne. W metaanalizie Mohammadi i wsp. (2024) systemy AI prognozowały wystąpienie śródoperacyjnego niedociśnienia z dokładnością 82–89%, co umożliwiało skrócenie czasu trwania epizodów hipotensji średnio o 35% w porównaniu ze standardową praktyką [13]. W innych badaniach modele ML przewidywały epizody niedociśnienia na 10–15 minut przed ich pojawieniem się, z czułością i swoistością 86–87% [14–16].

Korzyści kliniczne wynikające z takiej predykcji są istotne, ponieważ przedłużone epizody niskiego ciśnienia wiążą się ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia nerek, udaru mózgu czy powikłań sercowo-naczyniowych. Wczesna identyfikacja nieprawidłowości dzięki AI umożliwia wdrożenie interwencji, takich jak modyfikacja dawkowania anestetyków czy włączenie leków wazopresyjnych, zanim dojdzie do dekompensacji układu krążenia.

Nie można jednak pomijać ograniczeń tej technologii. Błędna klasyfikacja parametrów przez AI, spowodowana np. niewystarczająco zróżnicowaną bazą danych treningowych, może prowadzić do nieprawidłowych rekomendacji

i opóźnienia właściwej interwencji. Dlatego rozwój i walidacja obszernych, reprezentatywnych baz danych obejmujących różne scenariusze kliniczne jest niezbędny, aby zwiększyć wiarygodność i bezpieczeństwo zastosowania sztucznej inteligencji w praktyce klinicznej [14–16].

Wentylacja i parametry oddechowe

Pacjenci poddawani operacjom oraz hospitalizowani w oddziałach intensywnej terapii często wymagają wsparcia oddechowego w postaci wentylacji mechanicznej. Prawidłowe dostosowanie parametrów respiratora – takich jak objętość oddechowa, ciśnienie w drogach oddechowych czy stężenie tlenu – stanowi kluczowy element terapii. Tradycyjna regulacja tych ustawień wymaga stałej obecności doświadczonego personelu, a decyzje muszą być podejmowane szybko i w oparciu o dynamicznie zmieniające się dane kliniczne.

Algorytmy sztucznej inteligencji mogą wspierać proces wentylacji poprzez analizę stanu klinicznego pacjenta, wyników gazometrii, zapisu kapnometrii i saturacji, a następnie sugerować optymalne ustawienia respiratora. Dzięki wykorzystaniu technik uczenia maszynowego możliwe jest tworzenie spersonalizowanych modeli pacjentów, które pozwalają prognozować ryzyko hipoksemii, hiperkapnii czy barotraumy [17,18]. W badaniu Liu i wsp. (2022) system AI szacował optymalny moment ekstubacji z dokładnością 85–92%, co pozwalało skrócić czas wentylacji średnio o 21 godzin w porównaniu z tradycyjnymi metodami [19]. Takie wyniki wskazują, że wykorzystanie AI może nie tylko poprawić komfort pacjentów, ale także ograniczyć częstość powikłań związanych z długotrwałą intubacją, takich jak zapalenie płuc czy uszkodzenie dróg oddechowych.

Kolejną zaletą jest możliwość przewidywania niepowodzenia ekstubacji i ryzyka konieczności ponownej intubacji. W przeglądzie badań Viderman i wsp. (2024) systemy oparte na AI osiągały skuteczność w ocenie niepowodzenia odłączenia od respiratora na poziomie 80–90%, co było lepsze niż w przypadku tradycyjnych skal klinicznych [20]. Podobne wyniki uzyskano w innych pracach, gdzie modele uczenia maszynowego szacowały ryzyko wystąpienia niedotlenienia już na kilka minut przed jego pojawieniem się, osiągając czułość i swoistość 86–87% [7,21–23].

Pomimo obiecujących wyników, wykorzystanie AI w wentylacji mechanicznej pozostaje na etapie badań i testów klinicznych. Ograniczenia obejmują m.in. potrzebę standaryzacji protokołów, ryzyko błędnej interpretacji danych oraz konieczność integracji algorytmów z istniejącym sprzętem medycznym. Dostępne

dowody wskazują jednak, że rozwój tej technologii może w przyszłości usprawnić proces leczenia pacjentów wymagających wsparcia oddechowego, zmniejszyć liczbę powikłań związanych z przedłużoną wentylacją i ograniczyć obciążenie personelu medycznego.

Monitorowanie funkcji mózgu i głębokości sedacji (EEG, BIS)

Ocena głębokości znieczulenia (DOA; depth of anesthesia) jest jednym z kluczowych elementów bezpieczeństwa pacjenta w anestezjologii. Standardowo wykorzystuje się w tym celu zapis elektroencefalograficzny (EEG) oraz jego przetworzoną postać, czyli indeks bispektralny (BIS; bispectral index). Oba wskaźniki dostarczają informacji o stanie mózgu podczas znieczulenia, jednak ich interpretacja nie jest wolna od ograniczeń. Na zapis EEG wpływają liczne czynniki, takie jak obecność artefaktów, wiek pacjenta, temperatura ciała, a także choroby ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkowo niektóre leki, w tym ketamina czy podtlenek azotu, mogą zaburzać prawidłową interpretację sygnału, co zmniejsza wiarygodność oceny głębokości znieczulenia [7,24,25].

Algorytmy sztucznej inteligencji stanowią obiecującą alternatywę dla tradycyjnych metod analizy EEG. Dzięki technikom uczenia maszynowego możliwe jest przetwarzanie sygnałów w różnych pasmach częstotliwości oraz rozpoznawanie wzorców, które nie są dostrzegalne w klasycznej interpretacji. W badaniach klinicznych modele AI uzyskiwały dokładność 90–93% w klasyfikacji stanów sedacji – od wybudzenia do głębokiego znieczulenia – przewyższając skuteczność wskaźnika BIS, ocenianą na 87% [7,8,26].

Warto podkreślić, że sztuczna inteligencja może wykorzystywać również parametry alternatywne wobec EEG. Analiza ciśnienia tętniczego, tętna czy potencjałów słuchowych pozwoliła uzyskać skuteczność oceny głębokości sedacji na poziomie 86–97%, co wskazuje na możliwość stosowania AI nawet w przypadkach, w których zapis EEG jest trudny do interpretacji [8,26].

Chociaż badania nad wykorzystaniem AI w monitorowaniu funkcji mózgu nadal trwają, dostępne wyniki potwierdzają, że technologia ta może zwiększyć wiarygodność oceny głębokości znieczulenia, ograniczyć ryzyko błędnej interpretacji i stanowić istotne wsparcie dla anestezjologów w podejmowaniu decyzji klinicznych.

Echokardiografia i kwalifikacja przedoperacyjna

Odpowiednia kwalifikacja przedoperacyjna ma kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa pacjenta i skuteczności zabiegu chirurgicznego. W anestezjologii i kardiologii echokardiografia jest podstawowym narzędziem oceny struktur anatomicznych oraz czynności serca. Tradycyjna interpretacja obrazów echokardiograficznych jest jednak czasochłonna i zależna od doświadczenia badającego, co może prowadzić do zmiennej jakości diagnostyki.

Sztuczna inteligencja znajduje coraz szersze zastosowanie w analizie echokardiografii, wspierając proces diagnostyczny poprzez automatyzację pomiarów, poprawę jakości obrazów oraz szybszą identyfikację patologii w obrębie jam i zastawek serca. Algorytmy uczenia maszynowego i sieci neuronowe umożliwiają bardziej precyzyjną rekonstrukcję obrazu 3D, eliminując błędy wynikające z artefaktów czy niekorzystnych warunków obrazowania. W badaniu Chen i wsp. zastosowanie AI w echokardiografii zwiększyło dokładność pomiarów objętości komór do 93%, w porównaniu z 85% w tradycyjnej ocenie, a czas analizy skrócono średnio o 44% [27]. Podobne wyniki uzyskano w ocenie funkcji zastawek, gdzie czułość w wykrywaniu patologii mitralnej wzrosła z 88% do 95% [27,28].

Tak udoskonalona diagnostyka przedoperacyjna pozwala nie tylko na lepsze zaplanowanie zabiegu, ale także zmniejsza ryzyko powikłań anestezjologicznych i kardiologicznych. W praktyce klinicznej przekłada się to na redukcję liczby nieoczekiwanych zdarzeń śródoperacyjnych o około 20% [29]. Wnioski te wskazują, że AI w echokardiografii stanowi realne wsparcie w kwalifikacji przedoperacyjnej, zwiększając bezpieczeństwo pacjenta i efektywność zabiegów.

Wspomaganie podczas zabiegów chirurgicznych

Zastosowanie sztucznej inteligencji nie ogranicza się wyłącznie do etapu diagnostycznego czy planowania operacji, ale obejmuje również śródoperacyjne wspomaganie decyzji klinicznych. W trakcie zabiegów kardiologicznych algorytmy analizujące dane anatomiczne i hemodynamiczne pacjenta w czasie rzeczywistym mogą wskazywać optymalne techniki chirurgiczne oraz przewidywać potencjalne powikłania. Dzięki temu możliwe jest skrócenie czasu operacji, ograniczenie ryzyka niepowodzenia zabiegu i zmniejszenie liczby zdarzeń krytycznych.

Badania kliniczne potwierdzają przewagę AI nad klasycznym podejściem w zakresie intraoperacyjnego monitorowania. W analizie Leivaditis i wsp. (2025) zastosowanie algorytmów wspierających decyzje śródoperacyjne pozwoliło

skrócić średni czas zabiegu kardiochirurgicznego o 14 minut oraz zmniejszyć ryzyko śmiertelnych powikłań do 2,8%, w porównaniu z 5,1% w grupie kontrolnej [29]. Podobne korzyści odnotowano w zakresie echokardiografii śródoperacyjnej – wykorzystanie AI zwiększało dokładność oceny funkcji skurczowej serca do 92%, przewyższając skuteczność tradycyjnych metod oceny (ok. 80–85%) i umożliwiając wcześniejsze wykrycie ciężkich zaburzeń hemodynamicznych [30].

Wnioski te wskazują, że zastosowanie AI podczas zabiegów chirurgicznych może realnie poprawić bezpieczeństwo pacjentów, ułatwić pracę zespołu operacyjnego i zmniejszyć ryzyko niepożądanych zdarzeń śródoperacyjnych. Technologia ta, choć wciąż rozwijana, staje się istotnym elementem wsparcia w nowoczesnej kardiointensywnej terapii.

Monitorowanie leczenia przy użyciu AI

Leczenie farmakologiczne stanowi kluczowy etap terapii pacjentów hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii i na salach operacyjnych. Chorzy w ciężkim stanie klinicznym wymagają kompleksowego, wielodyscyplinarnego leczenia w celu skutecznej kontroli stanu zdrowia. Podstawową grupę leków stanowią środki sedatywne, zwiotczające i analgetyczne, które umożliwiają bezpieczne przeprowadzenie zabiegu lub stabilizację stanu pacjenta w sytuacjach nagłych. Dodatkowo stosuje się liczne leki specjalistyczne, m.in. preparaty kontrolujące ciśnienie tętnicze, hemostazę czy leki pulmonologiczne zapewniające prawidłową wymianę gazową. Odpowiednie dawkowanie, modyfikacja terapii, przewidywanie działań niepożądanych oraz interakcji wymaga ogromnego doświadczenia klinicznego. Dynamicznie zmieniający się stan pacjenta wymusza szybkie podejmowanie decyzji i częste dostosowywanie leczenia [10,29].

Sedacja i znieczulenie

Zarządzanie dawkowaniem anestetyków i leków sedatywnych stanowi jedno z największych wyzwań w anestezjologii. Niewłaściwy poziom znieczulenia wiąże się z ryzykiem powikłań, takich jak wybudzenie śródoperacyjne, depresja oddechowa czy niestabilność hemodynamiczna. Tradycyjnie dawki leków są dostosowywane manualnie na podstawie obserwacji parametrów życiowych i doświadczenia anestezjologa, co wiąże się z ryzykiem błędów i opóźnień w reakcji na dynamicznie zmieniający się stan pacjenta [7,8].

Sztuczna inteligencja może wspierać ten proces poprzez systemy regulacji podaży leków w czasie rzeczywistym. Wyróżnia się dwa główne tryby działania: open-loop i closed-loop. W systemach open-loop AI analizuje dane pacjenta (np. EEG, BIS, ciśnienie tętnicze) i generuje rekomendacje terapeutyczne, a decyzja o modyfikacji dawki pozostaje w gestii lekarza. Natomiast w systemach closed-loop algorytmy automatycznie regulują podaż anestetyków w czasie rzeczywistym, podczas gdy anestezjolog pełni rolę nadzorczą. W badaniach klinicznych systemy closed-loop utrzymywały odpowiednią głębokość znieczulenia u 87% pacjentów, w porównaniu z 65% w przypadku kontroli manualnej, a czas wybudzania był krótszy średnio o 20–30% [7,8].

Tabela 1. Porównanie systemów open-loop i closed-loop w anestezjologii [7,8,31]

Tryb systemu	Mechanizm działania	Dane wejściowe	Przykłady systemów	Rola lekarza	TRL	Status walidacji
Open-loop [7,8]	Sztuczna inteligencja analizuje dane pacjenta i generuje rekomendacje terapeutyczne	EEG, BIS, ciśnienie tętnicze, parametry hemodynamiczne	SmartPilot® View (Dräger)	Decyzja o modyfikacji leczenia	5-6	Prospektywne badania kliniczne, pojedyncze ośrodki
Closed-loop [31]	Sztuczna inteligencja automatycznie reguluje podaż leków w czasie rzeczywistym na podstawie danych wyjściowych	EEG, BIS, parametry krążeniowe i oddechowe	CLADS (propofol/remifentanyl), McSleepy	Nadzór nad leczeniem	4-5	Pilotaże kliniczne

TRL – Technology Readiness Level (1 – koncepcja, 9 – powszechna praktyka kliniczna).

Badania kliniczne potwierdzają przewagę systemów closed-loop nad kontrolą manualną. W pracy Nagata i wsp. system automatycznej kontroli utrzymywał odpowiednią głębokość znieczulenia u 87% pacjentów, podczas gdy kontrola ręczna zapewniała taki wynik tylko u 65% [31]. Analizy wskazują również, że systemy te mogą zmniejszać zużycie propofolu i remifentanylu o około 10–15%, bez pogorszenia jakości sedacji [8]. Dodatkowo czas wybudzania

był krótszy średnio o 20–30%, co ma szczególne znaczenie u pacjentów wysokiego ryzyka [8,26].

Mimo obiecujących wyników, należy podkreślić ograniczenia tej technologii. Skuteczność systemów closed-loop zależy od jakości sygnału EEG i BIS, które mogą być zakłócone przez artefakty, choroby neurologiczne czy działanie niektórych leków, np. ketaminy [7]. Ponadto większość dostępnych badań miała charakter pilotażowy i obejmowała stosunkowo małe grupy pacjentów, a walidacja zewnętrzna pozostaje niewystarczająca. Dlatego systemy closed-loop pozostają obecnie na etapie badań klinicznych i wymagają dalszej weryfikacji przed ich powszechnym zastosowaniem [8].

Analgezja, predykcja bólu

Oprócz kontroli głębokości sedacji, kluczowym aspektem opieki anestezjologicznej i intensywnej terapii jest także skuteczne leczenie bólu pooperacyjnego, który stanowi jedno z najczęstszych powikłań w tych obszarach. Jego niewłaściwe prowadzenie może prowadzić do rozwoju przewlekłych dolegliwości bólowych, trudnych w terapii i istotnie obniżających jakość życia pacjentów. Optymalizacja leczenia bólu wymaga uwzględnienia wielu czynników tj. rodzaju zabiegu, indywidualnej wrażliwości chorego, a także wcześniejszych doświadczeń i chorób współistniejących. Tradycyjne metody oceny bólu, takie jak skale wizualno-analogowe (VAS), są subiektywne i wymagają aktywnej współpracy pacjenta, co ogranicza ich przydatność w oddziale intensywnej terapii czy u osób nieprzytomnych.

W tym kontekście algorytmy sztucznej inteligencji są badane jako potencjalne narzędzia wspierające predykcję i monitorowanie bólu. Wykorzystywano przede wszystkim modele uczenia maszynowego, takie jak gradient boosting czy random forest, które analizowały dane fizjologiczne (np. częstość akcji serca, ciśnienie tętnicze, zmienność rytmu zatokowego) oraz sygnały EEG. Skuteczność predykcji poziomu bólu była jednak zróżnicowana – w niektórych pracach wynosiła 70–80%, co wskazuje na potencjalną użyteczność kliniczną, natomiast w innych nie przekraczała 65%, co ogranicza możliwość zastosowania tych modeli jako jedyne narzędzia oceny bólu [32].

Modele AI badano również w kontekście personalizacji terapii przeciwbólowej. Algorytmy analizujące historię chorób pacjenta, rodzaj operacji i dotychczasowe dawki leków umożliwiały prognozowanie zapotrzebowania na opioidy. W jednym z badań dokładność predykcji zapotrzebowania na morfinę wynosiła około 80%, co mogłoby wspierać decyzje kliniczne i zmniejszać

ryzyko zarówno niedostatecznego leczenia bólu, jak i podania nadmiernych dawek analgetyków [32,33].

Mimo obiecujących wyników, wykorzystanie AI w kontroli bólu nadal znajduje się na wczesnym etapie rozwoju. Kluczowymi ograniczeniami pozostają niewielkie próby badawcze, brak walidacji zewnętrznej oraz duża zmienność indywidualnych reakcji pacjentów na leczenie przeciwbólowe. Ponadto skuteczność predykcji bólu przez AI jest niższa niż w przypadku monitorowania innych parametrów klinicznych, takich jak hemodynamika czy głębokość sedacji. Wskazuje to, że systemy AI w analgezji mogą pełnić jedynie funkcję narzędzia wspomagającego decyzje lekarza, a nie autonomicznego modułu kontroli leczenia.

Podsumowanie zadań klinicznych, stosowanych typów algorytmów, trybów pracy systemów oraz poziomów dojrzałości technologicznej (TRL) przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Zastosowania sztucznej inteligencji w anestezjologii – obszary kliniczne, algorytmy i poziom dojrzałości technologicznej (TRL) [7,8,11-13,15,19-22,31,32]

Obszar kliniczny	Typ algorytmu (AI/ML/DL)	Dane wejściowe	Przykłady systemów	Tryb pracy	TRL	Status walidacji
Monitorowanie EKG i arytmii [11,12]	CNN, SVM, deep learning	12-odprowadzeniowe EKG	Algorytm CNN, MIT-BIH arrhythmia database	Open-loop	5-6	Badania retrospektywne i prospektywne jednoośrodkowe
Predykcja niedociśnienia śródperacyjnego [13,15]	Gradient boosting, Hypotension Prediction Index (HPI)	Parametry hemodynamiczne (ciśnienie tętnicze, tętno, EKG)	Hypotension Prediction Index (Edwards Lifesciences)	Open-loop	5-6	Wieloośrodkowe badania prospektywne, CE-mark
Wentylacja mechaniczna i ekstubacja [19,20]	Random forest, sieci neuronowe	Gazometria, kapnografia, saturacja, parametry respiratora	CLADS	Open-loop, closed-loop	4-5	Pilotaże kliniczne, badania prospektywne
Monitorowanie DOA/BIS (głębokość znieczulenia) [7,8]	Deep learning, CNN	EEG, BIS	Algorytmy EEG-CNN, porównania z BIS	Open-loop	5	Prospektywne badania kliniczne, pojedyncze ośrodki

Obszar kliniczny	Typ algorytmu (AI/ML/DL)	Dane wejściowe	Przykłady systemów	Tryb pracy	TRL	Status walidacji
Automatyczne dawkowanie anestetyków [31]	Sieci neuronowe	EEG, BIS, parametry krążeniowe	McSleepy	Closed-loop	4-5	Pilotaże kliniczne
Analgeza i kontrola bólu [32]	Gradient boosting, ML klasyfikatory	Parametry hemodynamiczne, EEG	Modele predykcji bólu	Open-loop	3-4	Badania wstępne, brak walidacji klinicznej
Predykcja powikłań [21,22]	Random forest, XGBoost, DL	Dane EHR, parametry hemodynamiczne	Modele predykcji sepsy, TAVI risk models	Open-loop	4-5	Retrospektywne i prospektywne jednośrodkowe

TRL – Technology Readiness Level (1 – koncepcja, 9 – powszechna praktyka kliniczna).

PREDYKCJA POWIKŁAŃ PRZY ZASTOSOWANIU AI

Powikłania są nieodzownym elementem każdego typu leczenia, a ich ryzyko zależy od wielu czynników klinicznych. Tradycyjnie ocena tego ryzyka opiera się na statystyce i doświadczeniu personelu medycznego, jednak sztuczna inteligencja – dzięki analizie dużych baz danych, algorytmom uczenia maszynowego i sieciom neuronowym – może uwzględniać znacznie większą liczbę zmiennych i dokładniej prognozować wystąpienie zdarzeń krytycznych. W badaniach klinicznych modele AI przewyższały skuteczność klasycznych skal w prognozowaniu powikłań około- i pooperacyjnych, osiągając dokładność na poziomie 80–90% w porównaniu z 60–70% dla tradycyjnych metod [20,25]. Dzięki temu sztuczna inteligencja znajduje zastosowanie m.in. w ocenie ryzyka niedociśnienia śródoperacyjnego, sepsy, hipoksemii oraz powikłań kardiochirurgicznych i oddechowych.

.Hipotensja śródoperacyjna

Modele sztucznej inteligencji wykazały przewagę nad anestezjologami w prognozowaniu hipotensji podczas znieczulenia. W badaniu Kang i wsp. system AI osiągnął czułość i swoistość na poziomie około 76%, podczas gdy pięciu doświadczonych specjalistów uzyskało wyniki odpowiednio w zakresie 16–36% i 64–87% [26]. Co istotne, algorytmy potrafiły przewidzieć epizody

niedociśnienia nawet 15 minut przed ich wystąpieniem, z czułością i swoistością 86–87%, co daje klinicznie istotny czas na interwencję i umożliwia wcześniejsze wdrożenie leczenia [25,26]. Zaletą tego podejścia jest wczesna predykcja, jednak ograniczeniem pozostaje duża zmienność skuteczności w zależności od populacji pacjentów oraz brak szerokiej walidacji zewnętrznej.

Sepsa i zakażenia szpitalne

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Shimabukuro i wsp. (2017) zastosowanie algorytmu uczenia maszynowego (MLA), analizującego podstawowe parametry życiowe i wiek pacjenta, umożliwiło wcześniejsze wykrycie ciężkiej sepsy. W porównaniu ze standardowym systemem opartym na dokumentacji medycznej, użycie MLA doprowadziło do skrócenia czasu hospitalizacji o 20,6% (z 13,0 do 10,3 dni) oraz do redukcji śmiertelności szpitalnej o 12,4 punktu procentowego, co odpowiada względnemu spadkowi o 58% ($p = 0,018$) [7]. Choć wyniki te są bardzo obiecujące, istotnym ograniczeniem pozostaje wysoki odsetek fałszywie dodatnich alarmów, który w praktyce może skutkować niepotrzebnymi interwencjami.

Hipoksemia i powikłania neurologiczne

Długotrwała wentylacja mechaniczna zwiększa ryzyko niedotlenienia mózgu i powikłań neurologicznych. Sztuczna inteligencja, wykorzystując m.in. cerebral oxygen index (Cox), może wspierać kontrolę natlenienia mózgu i dostosowywać tlenoterapię do aktualnych potrzeb chorego [33]. W badaniach klinicznych zastosowanie AI umożliwiło wcześniejsze wykrywanie hipoksemii z dokładnością 82–88% oraz prognozowanie ryzyka powikłań neurologicznych z czułością i swoistością sięgającą 85% [34,35]. Takie podejście zwiększało bezpieczeństwo pacjentów, umożliwiając szybsze wdrożenie interwencji terapeutycznych. Z drugiej strony brak jednoznacznych protokołów i ograniczona liczba badań perspektywnych wskazują na konieczność dalszej walidacji tych metod przed ich rutynowym zastosowaniem.

Operacje kardiochirurgiczne i TAVI

Algorytmy uczenia maszynowego wykazały wysoką skuteczność w ocenie ryzyka u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym. W badaniach

klinicznych sztuczna inteligencja dokładniej niż klasyczne skale oceniała ryzyko ostrego uszkodzenia nerek, śmiertelności okołoperacyjnej oraz powikłań pooperacyjnych [20]. W przypadku przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI; transcatheter aortic valve implantation) modele AI prognozowały ryzyko śmiertelności z dokładnością 94–97%, przewyższając skuteczność tradycyjnych metod ocenianych na poziomie około 80–85% [25,29]. Co istotne, algorytmy były w stanie identyfikować wczesne sygnały ryzyka powikłań na podstawie danych klinicznych pacjenta, co dawało możliwość szybszego wdrożenia działań profilaktycznych i terapeutycznych [25,36].

Pomimo obiecujących wyników, należy podkreślić, że większość dostępnych analiz ma charakter jednośrodkowy i retrospektywny. Konieczne są badania wielośrodkowe obejmujące większe populacje, które pozwolą na potwierdzenie przydatności i bezpieczeństwa zastosowania tych rozwiązań w rutynowej praktyce klinicznej.

COVID-19 i inne powikłania oddechowe

Podczas pandemii COVID-19 sztuczna inteligencja była szeroko wykorzystywana do oceny radiologicznej płuc oraz predykcji śmiertelności pacjentów w stanie krytycznym. W badaniach klinicznych modele AI osiągały dokładność predykcji na poziomie około 87%, przewyższając skuteczność tradycyjnej oceny radiologicznej, szacowaną na 75–80% [20]. Zaletą tego podejścia była możliwość wykorzystania także badań przyłóżkowych, takich jak RTG klatki piersiowej czy ultrasonografia płuc, co zwiększało dostępność diagnostyki w warunkach ograniczonych zasobów. Ograniczeniem pozostaje jednak heterogeniczność danych pomiędzy ośrodkami oraz różnice w jakości obrazów, które mogą wpływać na powtarzalność i wiarygodność wyników.

Predykcja powikłań – podsumowanie

Sztuczna inteligencja w predykcji powikłań wykazuje wysoką skuteczność, szczególnie w prognozowaniu hipotensji, gdzie dokładność modeli wynosiła 84–92%, a czułość i swoistość osiągały 85–87% [25,26]. W ocenie ryzyka śmiertelności po TAVI algorytmy AI uzyskiwały skuteczność 94–97%, przewyższając klasyczne skale kliniczne [25,29]. Obiecujące wyniki odnotowano także w predykcji sepsy, gdzie zastosowanie AI wiązało się ze skróceniem hospitalizacji o 20,6% i spadkiem śmiertelności względnej o 58% [7], oraz w ocenie hipoksemii, gdzie

systemy umożliwiały wcześniejsze wykrywanie niedotlenienia w porównaniu z tradycyjnym monitorowaniem [34,35].

Podsumowanie wyników badań nad predykcją powikłań przy zastosowaniu AI, obejmujące rodzaje algorytmów, skuteczność oraz poziom dojrzałości technologicznej, przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Predykcja powikłań z zastosowaniem sztucznej inteligencji w anestezjologii i intensywnej terapii [7,13–15,20–23,25,26,29,33–36]analgesia, and immobilization. Monitoring the depth of anesthesia (DOA).

Obszar kliniczny	Algorytmy AI	Wyniki	TRL
Hipotensja śródoperacyjna [13-15,25,26]	Gradient Boosting, Hypotension Prediction Index (HPI)	sens/spec ~85%; AI: sens/spec 76%, lekarze: 16–36% / 64–87%; predykcja do 15 min przed zdarzeniem (sens/spec 86–87%)	5–6
Hipoksemia i powikłania neurologiczne [7,21-23,33-35]	Random Forest, sieci neuronowe, Cox index	w ARDS skuteczność spada do ~70%; lepsze wykrywanie wczesnych oznak hipoksemii	4–5
Sepsa [7,22]	XGBoost, Deep Learning	Sens ~80%, spec ~78%; redukcja hospitalizacji o 20,6%; spadek śmiertelności o 58%	4–5
Kardiochirurgia (np. ryzyko uszkodzenia nerek, śmiertelności) [20]	Random Forest, Gradient Boosting	Wyższa dokładność niż klasyczne skale; skuteczna klasyfikacja ryzyka	5
TAVI (implantacja zastawki aortalnej) [25,29,36]	Sieci neuronowe, ML klasyfikatory	Dokładność predykcji śmiertelności 94–97%	4–5
COVID-19 i powikłania oddechowe [20]	CNN, analiza obrazów RTG/TK	Dokładność predykcji śmiertelności ~87%	4–5

TRL – Technology Readiness Level (1 – koncepcja, 9 – powszechna praktyka kliniczna).

PRZYSZŁOŚĆ I WYZWANIA

Rozwój sztucznej inteligencji w anestezjologii wymaga dalszych, szeroko zakrojonych badań klinicznych oraz udoskonalania istniejących algorytmów. Jak pokazują zestawienia w tabelach 1–3, większość obecnych rozwiązań znajduje się na poziomie dojrzałości technologicznej TRL 4–6, co odpowiada etapowi pilotaży i ograniczonych badań klinicznych [25]. Osiągnięcie wyższych poziomów (TRL 8–9), oznaczających powszechną praktykę kliniczną, będzie możliwe dopiero po przeprowadzeniu wielośrodkowych badań prospektywnych z udziałem dużych i zróżnicowanych populacji pacjentów. W tym kontekście

kluczowym wyzwaniem pozostaje redukcja liczby fałszywie dodatnich alarmów, które w przypadku predykcji niedociśnienia śródoperacyjnego przekraczały 20% [13,16]. Zmniejszenie odsetka niepotrzebnych interwencji jest konieczne, aby AI mogła być bezpiecznie wdrażana do codziennej praktyki.

Drugim istotnym kierunkiem rozwoju jest standaryzacja protokołów i integracja algorytmów z istniejącym sprzętem medycznym. Modele o wysokiej skuteczności w jednym ośrodku często działają gorzej w odmiennych warunkach klinicznych, co podkreśla konieczność ich walidacji zewnętrznej [25,37]. Szczególnie obiecującym obszarem są systemy closed-loop, które zapewniają lepszą kontrolę głębokości znieczulenia niż manualne podejście (87% vs. 65%), a także pozwalają skrócić czas wybudzania o 20–30% [7,8,31]. Ich szersze zastosowanie wymaga jednak dalszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa, a także wypracowania procedur organizacyjnych zapewniających interoperacyjność z monitorami i respiratorami stosowanymi w różnych ośrodkach. Podobne wyzwania obserwuje się także w kontekście telemedycyny i integracji rozwiązań AI z systemami zdalnego monitorowania [38].

Niezależnie od aspektów technologicznych i organizacyjnych, kluczowe znaczenie mają także kwestie etyczne i prawne. Do głównych wyzwań należy określenie odpowiedzialności za błędne decyzje terapeutyczne podejmowane na podstawie rekomendacji AI oraz zapewnienie ochrony danych medycznych pacjentów [36,39]. W literaturze podkreśla się także konieczność utrzymania równowagi pomiędzy autonomią algorytmu a kontrolą lekarską. Sztuczna inteligencja powinna pełnić rolę narzędzia wspierającego anestezjologa, natomiast decyzje kliniczne muszą pozostać w gestii zespołu medycznego [7,25].

Kwestie regulacyjne odnoszą się do klasyfikacji systemów AI jako wyrobów medycznych. Zgodnie z rozporządzeniem MDR (Medical Device Regulation, EU 2017/745) oprogramowanie oparte na AI, wykorzystywane w diagnostyce lub leczeniu, traktowane jest jako wyrób medyczny (Software as a Medical Device, SaMD), co wiąże się z koniecznością uzyskania oznakowania CE i przeprowadzenia pełnej oceny zgodności [41]. Dodatkowo w marcu 2024 r. przyjęto AI Act, w którym systemy AI stosowane w medycynie zostały zakwalifikowane jako rozwiązania wysokiego ryzyka („high-risk”), co nakłada na producentów obowiązek zapewnienia przejrzystości algorytmów, nadzoru ludzkiego i systematycznej oceny ryzyka [42].

Dodatkowym problemem pozostaje zapewnienie powszechnego i bezpiecznego dostępu do narzędzi AI w procesie podejmowania decyzji klinicznych [40]. W przyszłości kluczowe będzie więc równoległe rozwijanie technologii, procedur

wdrożeniowych oraz ram etyczno-prawnych, aby AI mogła być w pełni bezpiecznie i skutecznie wykorzystywana w medycynie, a szczególnie w anestezjologii i intensywnej terapii.

. PODSUMOWANIE

Sztuczna inteligencja staje się istotnym narzędziem wspierającym anestezjologów w diagnostyce, monitorowaniu i leczeniu pacjentów. W pracy przedstawiono jej zastosowania w szerokim spektrum obszarów klinicznych, od analizy EKG i wykrywania arytmii, poprzez predykcję niedociśnienia, wspomaganie wentylacji mechanicznej i oceny głębokości znieczulenia, aż po kwalifikację przedoperacyjną w echokardiografii i śródoperacyjne wsparcie decyzji. Omówiono także rolę AI w personalizacji dawkowania anestetyków i terapii przeciwbólowej oraz jej skuteczność w prognozowaniu powikłań, takich jak sepsa, hipoksemia czy komplikacje kardiochirurgiczne.

Dane przedstawione w pracy wskazują, że technologia ta może realnie poprawiać bezpieczeństwo pacjenta, skracać czas hospitalizacji i zabiegów, a także zmniejszać ryzyko powikłań. Zastosowanie AI umożliwia wcześniejsze wykrywanie zagrożeń i bardziej precyzyjne dopasowanie terapii do indywidualnych potrzeb chorego, co stanowi istotne wsparcie dla zespołu medycznego w warunkach dynamicznie zmieniającego się stanu klinicznego.

Jednocześnie sztuczna inteligencja nie jest wolna od ograniczeń. Jej skuteczność zależy od jakości danych wejściowych, a wyniki działania algorytmów wymagają nadzoru i interpretacji lekarza. Obecnie systemy AI pełnią funkcję narzędzi wspomagających, a nie autonomicznych modułów decyzyjnych. Niezbędne są dalsze badania, walidacja i standaryzacja protokołów, aby mogły być szeroko wdrożone do praktyki klinicznej.

Perspektywy rozwoju pozostają jednak bardzo obiecujące. W przyszłości sztuczna inteligencja może stać się integralnym elementem anestezjologii i intensywnej terapii, wspierając lekarzy w podejmowaniu decyzji, optymalizując procesy terapeutyczne i przyczyniając się do dalszej poprawy jakości opieki nad pacjentami.

REFERENCJE

1. Weidener L, Fischer M. Teaching AI Ethics in Medical Education: A Scoping Review of Current Literature and Practices. *Perspect Med Educ.* 2023;12(1):399-410. doi:10.5334/pme.954
2. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2019;28(2):73-81. doi:10.1080/13645706.2019.1575882
3. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism.* 2017;69:S36-S40. doi:10.1016/j.metabol.2017.01.011
4. Kambale M, Jadhav S. Applications of artificial intelligence in anesthesia: A systematic review. *Saudi J Anaesth.* 2024;18(2):249-256. doi:10.4103/sja.sja_955_23
5. Connor CW. Artificial Intelligence and Machine Learning in Anesthesiology. *Anesthesiology.* 2019;131(6):1346-1359. doi:10.1097/ALN.0000000000002694
6. ConnorCW. Understanding New Machine Learning Architectures: Practical Generative Artificial Intelligence for Anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2024;140(3):599-609. doi:10.1097/ALN.0000000000004841
7. Hashimoto DA, Witkowski E, Gao L, Meireles O, Rosman G. Artificial Intelligence in Anesthesiology: Current Techniques, Clinical Applications, and Limitations. *Anesthesiology.* 2020;132(2):379-394. doi:10.1097/ALN.0000000000002960
8. Shukla A, Salma A, Patel D, et al. Harnessing Artificial Intelligence (AI) in Anaesthesiology: Enhancing Patient Outcomes and Clinical Efficiency. *Cureus.* Published online November 10, 2024. doi:10.7759/cureus.73383
9. Mukkamala, Ramakrishna PhD; Schnetz, Michael P. MD, PhD; Khanna, Ashish K. MD, MS; Mahajan, Aman MD, PhD, MBA. Intraoperative Hypotension Prediction: Current Methods, Controversies, and Research Outlook. *Anesthesia & Analgesia* 141(1):p 61-73, July 2025. | DOI: 10.1213/ANE.0000000000007216
10. Jabaudon M, Zhai R, Blondonnet R, Bonda WLM. Inhaled sedation in the intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022;41(5):101133. doi:10.1016/j.accpm.2022.101133

11. Muzammil MA, Javid S, Afridi AK, et al. Artificial intelligence-enhanced electrocardiography for accurate diagnosis and management of cardiovascular diseases. *J Electrocardiol.* 2024;83:30-40. doi:10.1016/j.jelectrocard.2024.01.006
12. Harry Mc G, Colin F, Liaoyuan Z, Yiming L. Anaesthesia Monitoring using Artificial Intelligence Techniques. *Int J Anesth Anesthesiol.* 2019;6(4). doi:10.23937/2377-4630/1410098
13. Mohammadi I, Firouzabadi SR, Hosseinpour M, et al. Predictive ability of hypotension prediction index and machine learning methods in intraoperative hypotension: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med.* 2024;22(1):725. doi:10.1186/s12967-024-05481-4
14. Michard F, Mulder MP, Gonzalez F, Sanfilippo F. AI for the hemodynamic assessment of critically ill and surgical patients: focus on clinical applications. *Ann Intensive Care.* 2025;15(1):26. doi:10.1186/s13613-025-01448-w
15. Singhal M, Gupta L, Hirani K. A Comprehensive Analysis and Review of Artificial Intelligence in Anaesthesia. *Cureus.* Published online September 11, 2023. doi:10.7759/cureus.45038
16. Pilakouta Depaskouale MA, Archonta SA, Katsaros DM, Paidakakos NA, Dimakopoulou AN, Matsota PK. Beyond the debut: unpacking six years of Hypotension Prediction Index software in intraoperative hypotension prevention - a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput.* 2024;38(6):1367-1377. doi:10.1007/s10877-024-01202-w
17. Gallifant J, Zhang J, Del Pilar Arias Lopez M, et al. Artificial intelligence for mechanical ventilation: systematic review of design, reporting standards, and bias. *Br J Anaesth.* 2022;128(2):343-351. doi:10.1016/j.bja.2021.09.025
18. Misseri G, Piattoli M, Cuttone G, Gregoretti C, Bignami EG. Artificial Intelligence for Mechanical Ventilation: A Transformative Shift in Critical Care. *Ther Adv Pulm Crit Care Med.* 2024;19:29768675241298918. doi:10.1177/29768675241298918
19. Liu CF, Hung CM, Ko SC, et al. An artificial intelligence system to predict the optimal timing for mechanical ventilation weaning for intensive care unit patients: A two-stage prediction approach. *Front Med.* 2022;9:935366. doi:10.3389/fmed.2022.935366

20. Viderman D, Ayazbay A, Kalzhan B, Bayakhmetova S, Tungushpayev M, Abdildin Y. Artificial Intelligence in the Management of Patients with Respiratory Failure Requiring Mechanical Ventilation: A Scoping Review. *J Clin Med*. 2024;13(24):7535. doi:10.3390/jcm13247535
21. Marshall DC, Komorowski M. Is artificial intelligence ready to solve mechanical ventilation? Computer says blow. *Br J Anaesth*. 2022;128(2):231-233. doi:10.1016/j.bja.2021.10.050
22. Stivi T, Padawer D, Dirini N, Nachshon A, Batzofin BM, Ledot S. Using Artificial Intelligence to Predict Mechanical Ventilation Weaning Success in Patients with Respiratory Failure, Including Those with Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Clin Med*. 2024;13(5):1505. doi:10.3390/jcm13051505
23. Rubulotta F, Blanch Torra L, Naidoo KD, et al. Mechanical Ventilation, Past, Present, and Future. *Anesth Analg*. 2024;138(2):308-325. doi:10.1213/ANE.0000000000006701
24. He X, Li T, Wang X. Research progress on the depth of anesthesia monitoring based on the electroencephalogram. *Ibrain*. 2025;11(1):32-43. doi:10.1002/ibra.12186
25. Lopes S, Rocha G, Guimarães-Pereira L. Artificial intelligence and its clinical application in Anesthesiology: a systematic review. *J Clin Monit Comput*. 2024;38(2):247-259. doi:10.1007/s10877-023-01088-0
26. Song B, Zhou M, Zhu J. Necessity and Importance of Developing AI in Anesthesia from the Perspective of Clinical Safety and Information Security. *Med Sci Monit*. 2023;29. doi:10.12659/MSM.938835
27. Chen X, Owen CA, Huang EC, et al. Artificial Intelligence in Echocardiography for Anesthesiologists. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(1):251-261. doi:10.1053/j.jvca.2020.08.048
28. Mathis M, Steffner KR, Subramanian H, et al. Overview and Clinical Applications of Artificial Intelligence and Machine Learning in Cardiac Anesthesiology. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024;38(5):1211-1220. doi:10.1053/j.jvca.2024.02.004
29. Leivaditis V, Beltsios E, Papatriantafyllou A, et al. Artificial Intelligence in Cardiac Surgery: Transforming Outcomes and Shaping the Future. *Clin Pract*. 2025;15(1):17. doi:10.3390/clinpract15010017

30. Das K, Sen J, Borode AS. Application of Echocardiography in Anaesthesia: From Preoperative Risk Assessment to Postoperative Care. *Cureus*. Published online September 16, 2024. doi:10.7759/cureus.69559
31. Nagata O, Matsuki Y, Matsuda S, et al. Anesthesia Management via an Automated Control System for Propofol, Remifentanyl, and Rocuronium Compared to Management by Anesthesiologists: An Investigator-Initiated Study. *J Clin Med*. 2023;12(20):6611. doi:10.3390/jcm12206611
32. Robinson C, D'Souza R, Yazdi C, et al. Reviewing the Potential Role of Artificial Intelligence in Delivering Personalized and Interactive Pain Medicine Education for Chronic Pain Patients. *J Pain Res*. 2024;Volume 17:923-929. doi:10.2147/JPR.S439452
33. Zeng S, Qing Q, Xu W, et al. Personalized anesthesia and precision medicine: a comprehensive review of genetic factors, artificial intelligence, and patient-specific factors. *Front Med*. 2024;11:1365524. doi:10.3389/fmed.2024.1365524
34. Lundberg SM, Nair B, Vavilala MS, et al. Explainable machine-learning predictions for the prevention of hypoxaemia during surgery. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(10):749-760. doi:10.1038/s41551-018-0304-0
35. Sippl P, Ganslandt T, Prokosch HU, Muenster T, Toddenroth D. Machine Learning Models of Post-Intubation Hypoxia During General Anesthesia. *Stud Health Technol Inform*. 2017;243:212-216.
36. Jeyaraman M, Balaji S, Jeyaraman N, Yadav S. Unraveling the Ethical Enigma: Artificial Intelligence in Healthcare. *Cureus*. Published online August 10, 2023. doi:10.7759/cureus.43262
37. Harfaoui W, Alilou M, El Adib AR, et al. Patient Safety in Anesthesiology: Progress, Challenges, and Prospects. *Cureus*. Published online September 16, 2024. doi:10.7759/cureus.69540
38. Bellini V, Valente M, Gaddi AV, Pelosi P, Bignami E. Artificial intelligence and telemedicine in anesthesia: potential and problems. *Minerva Anesthesiol*. 2022;88(9). doi:10.23736/S0375-9393.21.16241-8
39. Marques M, Almeida A, Pereira H. The Medicine Revolution Through Artificial Intelligence: Ethical Challenges of Machine Learning Algorithms in Decision-Making. *Cureus*. Published online September 14, 2024. doi:10.7759/cureus.69405

40. Giordano C, Brennan M, Mohamed B, Rashidi P, Modave F, Tighe P. Accessing Artificial Intelligence for Clinical Decision-Making. *Front Digit Health*. 2021;3:645232. doi:10.3389/fdgth.2021.645232
41. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices. *Off J Eur Union*. 2017;L117:1-175.
42. European Parliament. Regulation (EU) 2024/... of the European Parliament and of the Council of 13 March 2024 laying down harmonised rules on artificial intelligence (Artificial Intelligence Act). *Off J Eur Union*. 2024.

ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W WYBRANYCH STANACH WYMAGAJĄCYCH INTENSYWNEJ TERAPII

**Bartosz Bula¹, Maciej Baron², Andrzej Skrzypiec¹,
Maciej Czwakiel¹, Magdalena Stencel¹**

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 Histologii i Patologii Komórki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Sztuczna inteligencja (AI) znajduje coraz szersze zastosowanie w medycynie, w tym w intensywnej terapii, gdzie szybkie i trafne decyzje terapeutyczne są kluczowe dla życia pacjentów. Niniejsza monografia przedstawia zastosowanie algorytmów AI w diagnostyce, prognozowaniu i wspomaganiu terapii pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii (OIT). Omówiono przykłady wykorzystania AI w takich stanach jak sepsa, ostre udary niedokrwienne mózgu, nagłe zatrzymanie krążenia oraz podczas wentylacji mechanicznej. Przedstawiono modele przewidujące ryzyko zgonu, sukces ekstubacji, wystąpienie delirium czy konieczność intubacji. Wyniki badań wskazują, że AI często przewyższa tradycyjne systemy oceny ryzyka pod względem czułości i swoistości. Pomimo że wiele modeli znajduje się jeszcze w fazie badań, ich potencjał kliniczny wydaje się bardzo obiecujący i może przyczynić się do poprawy jakości opieki nad pacjentami w stanie krytycznym.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, intensywna terapia, sepsa, wentylacja mechaniczna, udar mózgu

Abstract: Artificial intelligence (AI) is increasingly used in medicine, including intensive care, where prompt and accurate therapeutic decisions are critical to patient survival. This monograph presents the application of AI algorithms in the diagnosis, prognosis, and treatment support of patients in intensive care units (ICUs). It discusses the use of AI in conditions such as sepsis, acute ischemic stroke, cardiac arrest, and during mechanical ventilation. The paper highlights models predicting mortality risk, extubation success, the occurrence of delirium, or the need for intubation. Research findings suggest that AI often outperforms traditional scoring systems in sensitivity and specificity. Although many of the described models are still under investigation, their clinical potential appears highly promising and may enhance the quality of care for critically ill patients.

Keywords: artificial intelligence, intensive care, sepsis, mechanical ventilation, brain stroke

WSTĘP

Oddział intensywnej terapii (OIT) został zdefiniowany przez grupę zadaniową *World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine* jako „zorganizowany system opieki nad pacjentami w stanie krytycznym, który zapewnia intensywną i specjalistyczną opiekę medyczną i pielęgniarstwa, zwiększoną zdolność monitorowania oraz wiele sposobów fizjologicznego wsparcia narządów w celu podtrzymania życia w okresie zagrażającej życiu niewydolności układu narządów”. Na OIT pacjent może zostać oddelegowany właściwie z każdego oddziału w momencie, gdy niewydolność narządów osiągnie poziom krytyczny, który zacznie wymagać szczególnej opieki. Z tego względu na OIT mogą trafić pacjenci z różnymi chorobami, począwszy od zawału serca, a na udarze niedokrwiennym skończywszy. Ten fakt sprawia, że niekiedy nawet doświadczonemu lekarzowi ciężko jest podjąć decyzję jak prawidłowo ustabilizować pacjenta. Rozwiązaniem dla tego problemu może stać się w przyszłości sztuczna inteligencja [1].

W ostatnim stuleciu nastąpił intensywny wzrost zdolności ludzkości do wykonywania skomplikowanych obliczeń za pomocą komputerów. Postępująca cyfryzacja pozwoliła na usprawnienie wielu procesów oraz na rozwiązywanie problemów matematycznych, które wcześniej wydawały się nierozwiązywalne. Istotnym kamieniem milowym w rozwoju techniki było powstanie sztucznej inteligencji (ang. *artificial intelligence*, AI). Według Encyklopedii Britannica sztuczna inteligencja odnosi się do systemu „wyposażonego w procesy intelektualne charakterystyczne dla ludzi, takie jak zdolność rozumowania, odkrywania znaczenia, uogólniania lub uczenia się na podstawie doświadczeń z przeszłości”. Z tego względu obecne systemy komputerowe wyposażone w AI są w stanie wykonywać zadania, które wcześniej były możliwe do wykonania jedynie przez ludzką inteligencję. Nie dziwi zatem fakt, że AI zaczęło być szeroko wplatane w wiele gałęzi ludzkiego życia m.in. w medycynę. Zastosowanie AI w tym sektorze jest bardzo rozległe począwszy od badań nad nowymi lekami, poprzez badania molekularne, a na obrazowaniu medycznym skończywszy. Aplikacje AI są również w stanie rozpoznawać wzorce chorób poprzez badanie i analizowanie ogromnych ilości informacji cyfrowych przechowywanych w elektronicznej dokumentacji medycznej [2]. Ponadto, AI dzięki analizie danych statystycznych jest zdolne do szacowania ryzyka oraz proponowania najbardziej efektywnych rozwiązań terapeutycznych. Z tego względu zastosowanie AI może być szczególnie istotne w postępowaniu z pacjentami o podwyższonym ryzyku poważnych komplikacji lub zgonu, dla

których każda sekunda opóźnienia może zaważyć o życiu lub śmierci. Oddziałem, na którym statystycznie znajduje się najwięcej pacjentów z takim ryzykiem jest oddział intensywnej terapii [3]. Celem tego rozdziału jest przedstawienie najczęstszych problemów diagnostyczno-terapeutycznych spotykanych w oddziale intensywnej terapii oraz, w oparciu o najnowszą literaturę, omówienie algorytmów sztucznej inteligencji, które mogą wspierać ich rozwiązywanie. Zaprezentowano potencjalne korzyści wynikające z ich zastosowania, a także wskazano ich ograniczenia. Ten rozdział stanowi oryginalny wkład, ponieważ w jednym opracowaniu zestawia i porównuje zastosowania sztucznej inteligencji w wentylacji mechanicznej oraz dla różnych, kluczowych w intensywnej terapii stanach, takich jak sepsa, udar mózgu, czy nagłe zatrzymanie krążenia (NZK), podczas gdy dotychczasowe publikacje (stan na marzec 2025) zazwyczaj koncentrowały się na jednym, wybranym problemie klinicznym. Dzięki temu daje on całościowy obraz możliwości i ograniczeń AI w OIT, wskazując jednocześnie wspólne kierunki dalszych badań.

MATERIAŁY I METODY

Wyszukiwanie literatury przeprowadzono 21 marca 2025 r. w trzech bazach danych: Scopus, PubMed oraz Embase, wykorzystując następujące słowa kluczowe: ("Intensive care unit" OR "ICU") AND ("Artificial intelligence" OR "AI" OR "Machine learning"). Proces wyszukiwania został zrealizowany niezależnie przez dwóch autorów (BB i MB). Do analizy włączono łącznie 19 artykułów, które spełniały określone kryteria kwalifikacji. Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia przedstawiono w tabeli 1. Dane z zakwalifikowanych prac zostały ręcznie wyodrębnione i zapisane w pliku tekstowym (MS Word), a następnie pogrupowane według kategorii tematycznych. Ze względu na znaczną heterogeniczność analizowanych badań nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy.

Tabela 1. Kryteria włączenia I wyłączenia

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Praca bada zastosowanie sztucznej inteligencji	Praca nie opisuje zastosowania sztucznej inteligencji
Badanie przeprowadzono na pacjentach oddziału OIT	Badanie przeprowadzone na populacji pacjentów innej niż pacjenci OIT
Pełny tekst pracy dostępny w języku polskim lub angielskim	Praca na populacji pediatrycznej

ZASTOSOWANIE AI PRZY PRZYJMOWANIU PACJENTÓW NA OIT

Konieczność przyjęcia pacjenta na oddział intensywnej terapii bywa trudną decyzją, dlatego powstały algorytmy sztucznej inteligencji, które wspomagają personel medyczny w decyzji o przyjęciu pacjenta na ten oddział. Model AI, autorstwa Zaboli'ego i wsp., stworzony na podstawie prospektywnej analizy danych, jest przykładem takiego algorytmu. Opiera się on na analizie podstawowych danych demograficznych (wiek, płeć), parametrów życiowych (tętno, ciśnienie tętnicze) oraz wyników badań laboratoryjnych, czy też wstępnej diagnozy. Model ten osiągnął AUROC=0.82(95 % CI: 0.73–0.91) w określaniu prawdopodobieństwa zgonu w ciągu 30 dni oraz AUROC=0.72 (95 % CI: 0.63–0.81) w szacowaniu konieczności hospitalizacji pacjenta na OIT, co wskazuje odpowiednio na bardzo dobrą i dobrą zdolność dyskryminacyjną tego algorytmu w przedstawionych aspektach. Autorzy nie podają jednak bezpośrednich wartości czułości i swoistości modelu dla tych wyników. Algorytm ten stosuje się podczas przyjęcia do szpitala. Wprowadzenie takiego rozwiązania do codziennej praktyki klinicznej mogłoby usprawnić pracę personelu medycznego i ukierunkować ich działania na osoby wymagające szczególnej opieki. Jednak działanie tego algorytmu zostało sprawdzone wyłącznie w jednym ośrodku, w wybrane dni, z wyłączeniem godzin nocnych, co ogranicza aplikacyjność tych wyników dla szerszej populacji. Sami autorzy badania wskazują również niedoszacowanie ciężkości stanów najbardziej zagrażających życiu jako wadę[4]. To pokazuje, że omawiany algorytm wymaga dalszych badań i udoskonaleń, jednocześnie pozostając narzędziem posiadającym szansę na sprawne działanie w przyszłości.

ZASTOSOWANIE AI U PACJENTÓW Z SEPSĄ

Sepsa jest definiowana jako zagrażająca życiu dysfunkcja narządów spowodowana nieprawidłową reakcją organizmu gospodarza na infekcję [5]. Nowe kryteria diagnostyczne sepsy różnią się dla pacjentów oddziałów intensywnej terapii i pacjentów niebędących na OIT. W przypadku pacjentów z zakażeniem na OIT lub podejrzeniem zakażenia, gdy wynik w skali SOFA (ang. *Sequential Organ Failure Assessment*) wzrośnie o co najmniej 2 punkty, w stosunku do stanu wyjściowego, można zdiagnozować sepsę [6]. Szacuje się, że sepsa dotyka rocznie ponad 30 mln ludzi na świecie i jest również jedną z głównych przyczyn zgonów pacjentów w stanie krytycznym. Warto zaznaczyć, że przy odpowiednich warunkach każda zakażona jakimkolwiek drobnoustrojem osoba może rozwinąć sepsę

[7, 8]. Shen i wsp. przeprowadzili badanie, którego celem było opracowanie modeli do przewidywania 30-dniowej śmiertelności w przypadku majaczenia związanego z sepsą za pomocą algorytmów uczenia maszynowego. Co ciekawe sztuczna inteligencja zidentyfikowała 10 niezależnych predyktorów zgonu pacjentów z sepsą. Między innymi należały do nich: wynik w skali Glasgow, luka anionowa, obecność ciągłej terapii nerkozastępczej, stężenie azotu mocznikowego we krwi, czy też nadmiar zasad. Opracowane modele algorytmów uczenia maszynowego pozwoliły na spersonalizowane prognozowanie ryzyka zgonu poszczególnych pacjentów z sepsą leżących na OIT. Wyniki przytoczonego badania wskazują, że sztuczna inteligencja może w przyszłości znaleźć zastosowanie we wskazywaniu lekarzom pacjentów z grup ryzyka, co może ułatwić objęcie ich szczególną opieką. Zastosowanie tego modelu w populacji ogólnej pozostaje ograniczone ze względu na pozyskiwanie danych wyłącznie z jednego ośrodka oraz ze względu na retrospektywną metodykę badania, na skutek czego nie sposób uniknąć niemierzalnych czynników zakłócających [9]. Co więcej, sepsa może być istotną przeszkodą podczas leczenia na OIT pacjentów z udarem niedokrwiennym. Maoi wsp. stworzyli model uczelnia maszynowego szacujący ryzyko rozwoju sepsy u pacjentów z udarem niedokrwiennym. Analizy matematyczne wskazały kluczowe czynniki predysponujące do rozwoju sepsy, były nimi między innymi: stosowanie inwazyjnej wentylacji mechanicznej, nadmierna masa ciała pacjenta, wynik w skali Glasgow, wiek i podwyższona temperatura ciała (>37.5 °C). Jednak walidacja tego modelu ograniczała się do wewnętrznej walidacji retrospektywnej na bazie danych, co ogranicza aplikacyjność tego badania, jednak jego wyniki wykazały, że AI może stać się w przyszłości wiarygodnym narzędziem do identyfikacji pacjentów z grup ryzyka [10].

ZASTOSOWANIE AI W OPTYMALIZACJI WENTYLACJI MECHANICZNEJ

Wentylacja mechaniczna stanowi nieodzowny element leczenia na oddziałach intensywnej terapii, a jej optymalizacja jest niezwykle ważna, ponieważ właściwy dobór parametrów terapii przekłada się na przeżywalność pacjentów. Jednocześnie dobór ten stanowi niemałe wyzwanie dla personelu medycznego, z powodu znacznych zmienności osobniczych pomiędzy pacjentami, co podkreślają w swojej pracy Siqi i wsp. Autorzy ci przeprowadzili badanie retrospektywne, z wykorzystaniem medycznych baz danych. Dokonali oni analizy cech demograficznych, parametrów życiowych (takich jak np. tętno czy ciśnienie tętnicze),

wyników badań laboratoryjnych (m. in. stężenie hemoglobiny, glukozy i potasu w surowicy krwi oraz parametrów uzyskanych po przeprowadzeniu gazometrii krwi tętniczej), a także leków przyjmowanych przez pacjenta, przy użyciu sztucznej inteligencji. Cechy te były porównywane, przez AI, z zastosowanymi wówczas parametrami respiratora, do których należały dodatkowo ciśnienie końcowydechowe (ang. *positive end-expiratory pressure*, PEEP), stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO₂) oraz objętość oddechu. Na tej podstawie nauczono AI wzorców dobierania ustawień respiratora, dla danego pacjenta w taki sposób, aby zminimalizować jego ryzyko zgonu oraz zoptymalizować saturację krwi tętniczej i średnie ciśnienie tętnicze. Zastosowanie tego narzędzia w praktyce może wspomagać pracę lekarzy poprawiając jednocześnie wyniki leczenia, jednak model ten wymaga dalszych badań i udoskonaleń, ponieważ został on opracowany w całości w wirtualnym środowisku na podstawie istniejących już baz danych i z tego powodu nie jest możliwe jego zastosowanie w populacji ogólnej, dlatego konieczne jest przeprowadzenie prospektywnych badań przy łóżkach pacjentów, również w populacji innej niż amerykańska. Autorzy badania podkreślają, że przedstawiony algorytm ma jedynie wspierać decyzje klinicystów, a nie ich zastąpić [11].

Kolejnym istotnym czynnikiem, decydującym o śmiertelności, powikłaniach i długości pobytu na OIT jest czas trwania wentylacji mechanicznej. W celu optymalizacji tego czasu, a jednocześnie również stanu zdrowia pacjenta i kosztów leczenia, można zastosować techniki sztucznej inteligencji. Na drodze retrospektywnych badań opracowano algorytm przewidujący sukces zaprzestania wentylacji mechanicznej i ekstubacji, zdefiniowany jako utrzymywanie stabilnego stanu pacjenta po 48 godzinach od tej interwencji. Algorytm ten został opracowany wyłącznie na podstawie parametrów takich jak częstość oddechów, objętość oddechu, saturacja krwi tlenem i tętno, pozyskanych podczas próby spontanicznego oddechu (ang. *spontaneous breathing trial*, SBT). Ze względu na małą liczebność próby badanej (138) i brak zewnętrznej walidacji danych zastosowanie tego modelu w szerszej praktyce pozostaje ograniczone i wymaga dalszych badań [12]. Na potrzeby tego rozdziału oznaczamy go jako algorytm 1. Podobny algorytm został opracowany przez inną grupę badaczy, którzy jednak wykorzystali w jego tworzeniu większą liczbę zmiennych, do których należały m. in. wiek, wynik pacjenta w skali APACHE II (ang. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) i liczba odessań z dróg oddechowych wykonanych w ciągu 24 godzin przed ekstubacją. Twórcy tego algorytmu, w przeciwieństwie do twórców algorytmu opisanego wcześniej, wykorzystali go w praktyce, co przełożyło się na skrócenie średniego czasu wentylacji mechanicznej o 21 godzin oraz pobytu

w OIT o pół dnia w danej jednostce, w porównaniu do średnich czasów wentylacji mechanicznej i pobytu przed zastosowaniem tego modelu AI [13]. Warto zaznaczyć, że model ten opracowano na drodze jednoosódkowego badania, bez zewnętrznej walidacji, co ogranicza zastosowanie tego modelu w populacji ogólnej, dlatego wymaga on dalszych badań. Na potrzeby tego rozdziału ten model oznaczamy jako algorytm 2. Algorytmy 1 i 2 porównano w tabeli 2.

Tabela 2. Porównanie algorytmów 1 i 2

Cecha/ algorytm	Algorytm 1	Algorytm 2
Dane wejściowe	Parametry z SBT: częstość oddechów, objętość oddechowa, saturacja krwi tlenem, tętno	Wiek, wynik w skali APACHE II, liczba odessań w ciągu 24 h przed ekstubacją oraz inne parametry kliniczne
Cel	Przewidywanie sukcesu odłączenia od respiratora i ekstubacji (definiowane jako utrzymanie stabilnego stanu przez 48 h po ekstubacji)	Optymalizacja czasu wentylacji mechanicznej i hospitalizacji poprzez przewidywanie najbardziej korzystnego momentu ekstubacji
Charakter badania	Retrospektywny – nie zastosowano modelu na prawdziwych pacjentach	Prospektywny – przetestowano działanie modelu na pacjentach
Efekt kliniczny	Brak wdrożenia	Skrócenie średniego czasu wentylacji mechanicznej o 21 h i pobytu w OIT o 0,5 dnia

Zupełnie inne podejście, dotyczące odzwyczajania pacjenta od wentylacji mechanicznej, zostało zastosowane przez Lombardi'ego i wsp., bowiem opracowali oni algorytm przewidujący sukces lub niepowodzenie SBT (a nie bezpośrednio sukces ekstubacji) wykorzystując w tym celu zarchiwizowane dane, do których należały wiek, płeć, choroby współistniejące, wyniki na skalach APACHE II i SOFA, zastosowane leki, czas wentylacji, wyniki badań laboratoryjnych, ustawienia respiratora i podstawowe parametry życiowe. Algorytm wyznaczył, że czynnikami definiującymi sukces próby spontanicznego oddechu w największym stopniu są obecność zapalenia płuc związanego z respiratorem, poziom fibrynogenu we krwi, przyrost masy ciała podczas hospitalizacji, zadana częstość oddechów w ciągu ostatnich 24 godzin oraz wartości ciśnienia tętniczego. Model ten nie został jeszcze wykorzystany do przewidzenia sukcesu SBT na prawdziwych pacjentach, ale jego skuteczność na retrospektywnych modelach wydaje się być

użyteczna w redukcji powikłań i skrócenia czasu wentylacji mechanicznej. Na chwilę obecną zastosowanie tego algorytmu jest ograniczone z powodu małej próby badawczej (232 pacjentów OIT) i retrospektywny model badania[14]. Na potrzeby tego rozdziału model ten oznaczamy jako algorytm 3. Inna grupa badawcza również opracowała algorytm pozwalający na określenie szansy na powodzenie SBT, jednak model ten opierał swoje działanie wyłącznie na parametrach wentylacyjnych (takich jak częstość oddechów z ostatniej godziny, wartość PEEP, czy stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej) oraz poziomów glukozy, hemoglobiny, kreatyniny i magnezu we krwi, co pozwoliło na osiągnięcie poprawności przewidzenia wyników STB na poziomie 81–86.7%. Model ten oznaczamy jako algorytm 4. Ta sama grupa badaczy stworzyła również algorytm oceniający możliwość zmiany ustawień respiratora z trybu wentylacji wymuszonej do trybu częściowego wspomagania wentylacji u pacjenta. Dokonano tego na podstawie danych pobranych z baz medycznych, a modele sztucznej inteligencji określiły liczbę wcześniejszych prób przejścia na częściowe wspomaganie wentylacji (z trybu wentylacji wymuszonej) oraz temperaturę ciała z ostatnich 72 godzin za czynniki najistotniejsze w podjęciu decyzji o zmianie tego trybu. Ten algorytm oznaczamy numerem 5. Modele te mogą wspierać personel medyczny w podejmowaniu decyzji o odłączeniu pacjenta od respiratora, minimalizując ryzyko niepowodzenia ekstubacji, jednak nie zostały one wdrożone do praktyki klinicznej. Jak podkreślają autorzy, zastosowanie tych modeli jest ograniczone ze względu na jednoosódkowy charakter badania i istnienie parametrów zależnych od lokalnej praktyki klinicznej (np. częstotliwość pomiarów glikemii i ciśnienia krwi), dlatego wymagają one dalszych badań[15]. Algorytmy oznaczone numerami 3, 4i 5zostały porównane w tabeli 3.

Tabela3. Porównanie algorytmów 3, 4 i 5

Cecha/ algorytm	Algorytm 3	Algorytm 4	Algorytm 5
Dane wejściowe	Zapalenie płuc związane z respiratorem, stężenie fibrynogenu, przyrost masy ciała podczas hospitalizacji, ciśnienie tętnicze, parametry respiratora	Parametry wentylacyjne (częstość oddechów z ostatniej godziny, PEEP, FiO ₂) oraz badania laboratoryjne (glukoza, hemoglobina, kreatynina, magnez)	Liczba wcześniejszych prób przejścia na częściowe wspomaganie wentylacji, temperatura ciała z ostatnich 72h i inne
Cel	Przewidzenie sukcesu SBT	Przewidzenie sukcesu SBT	Określenie możliwości przejścia z trybu wentylacji wymuszonej na częściowe wspomaganie

Charakter badania	Retrospektywny	Retrospektywny	Retrospektywny
Efekt kliniczny	Brak wdrożenia	Brak wdrożenia	Brak wdrożenia

Asynchronia pacjenta z respiratorem (ang. *patient-ventilator asynchrony*, PVA) to sytuacja, w której oddechy wykonywane samodzielnie przez pacjenta nie pokrywają się z tymi zadanymi przez respirator. Stanowią one czynnik ryzyka uszkodzenia płuc i wydłużenia pobytu na oddziale intensywnej terapii, a także powodują dyskomfort u pacjenta. Z tych powodów niezbędne są nowoczesne rozwiązania, a szansę na ich stworzenie dali Bakkes i wsp., którzy na podstawie parametrów, układu drogi oddechowej - respirator, takich jak przepływ, ciśnienie i objętość gazu oraz na podstawie zmian ciśnienia w przełyku, zaprojektowali model AI wykrywający PVA określając jednocześnie jej rodzaj (np. opóźnienie wdechu lub nieskuteczność próby oddechu). Autorzy podkreślają, że model ten może zostać wykorzystany w przyszłości w celu poszerzeniu wiedzy o PVA oraz do wprowadzenia rozwiązań zwiększających skuteczność i bezpieczeństwo wentylacji mechanicznej. Jednakże na obecną chwilę model ten wymaga dalszego doskonalenia ze względu na ograniczoną liczbę typów asynchronii jakie zostały uwzględnione w badaniu oraz konieczność zastosowania danych symulacyjnych przy szacowaniu wysiłku oddechowego, w celu uniknięcia inwazyjnych metod diagnostycznych, co stwarza potrzebę przeprowadzenia dalszych badań nad omawianym modelem ogranicza jego zastosowanie [16].

Konieczność intubacji (lub jej brak) i rozpoczęcie wentylacji zastępczej stanowi kolejny problem, z którym klinicyści mogą napotkać się w oddziale intensywnej terapii. Grupa badaczy z Chin stworzyła w tym celu algorytm, który opiera się na nieskomplikowanych parametrach dotyczących pacjenta - w głównej mierze na wyniku w skali GCS (*Glasgow Coma Scale*), wskaźniku masy ciała (ang. *body mass index*, BMI), ciśnieniu parcjalnym tlenu we krwi tętniczej (PaO₂), częstości oddechów i czasu pobytu w szpitalu przed trafieniem na OIT. Model ten stworzono na podstawie retrospektywnych badań i nie został on użyty w praktyce klinicznej, jednak jego zdolności do określenia konieczności intubacji zdają się być wysoce wiarygodne. Warto zaznaczyć jednak, że retrospektywny charakter badania, sprawia, że nie można go zastosować w populacji ogólnej i potrzebne są kolejne prospektywne badania by model mógł zostać wdrożony w praktyce klinicznej [17].

ZASTOSOWANIE AI W NAGŁYM ZATRZYMANIU KRĄŻENIA

Jednym z najgroźniejszych stanów, z jakimi można spotkać się w oddziale intensywnej terapii, jest nagłe zatrzymanie krążenia. Ważne jest oszacowanie ryzyka NZK, ponieważ może to nakierować personel medyczny na konieczność intensywniejszego nadzoru nad pacjentem. W tym celu, na drodze prospektywnych badań, został opracowany algorytm AI, który na podstawie siedmiu cech przewiduje ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych (takich jak zgon, NZK i wstrząs kardiogeny) u pacjentów znajdujących się w oddziale intensywnej terapii kardiologicznej. Do tych cech należą: średnie ciśnienie tętnicze, poziom wydychanego tlenku węgla (CO), frakcja wyrzutowa lewej komory, skurczowe przesunięcie amplitudy ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej (ang. *tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE), używanie narkotyków w przeszłości, stosunek szczytowy E/e' (wskaźnik funkcji rozkurczowej) oraz stopień w skali Killipa. Najlepsze wyniki uzyskał algorytm typu boosted cost-sensitive C5.0, który w kohorcie indeksowej osiągnął AUROC=0.90 (95% CI: 0.75–0.98), PRAUC=0.57 oraz F1-score=0.50, przy czułości równej 42% i swoistości wynoszącej 99%. W niezależnej kohorcie walidacyjnej wartość AUROC tego modelu wyniosła 0.88. Algorytm wyraźnie przewyższał tradycyjne skale ryzyka, takie jak: TIMI (ang. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*), GRACE (ang. *Global Registry of Acute Coronary Events*), ACUTE-HF (ang. *Acute Heart Failure*), których AUROC wynoszą odpowiednio: 0.56, 0.52 i 0.65, co może go uczynić pomocnym narzędziem dla pracowników oddziału intensywnej terapii kardiologicznej w przyszłości. Warto zaznaczyć, że wśród wad i ograniczeń badania jego autorzy wskazują m. in. wykonanie go wyłącznie na terenie Francji oraz wybrakowane dane dotyczące stosunku szczytowego E/e' , z powodu braku możliwości wykonania tego ultrasonograficznego pomiaru w każdym przypadku, co obecnie utrudnia wdrożenie modelu do szpitali. Rozwiązaniem tego problemu będzie przeprowadzenie dalszych badań nad omawianym modelem [18].

Kolejnym algorytmem AI, użytecznym w ocenie stanu po NZK, jest algorytm stworzony przez grupę chińskich badaczy. Ten model posłużył do oszacowania śmiertelności podczas hospitalizacji. Oceny dokonywano po 3 dobach po incydencie nagłego zatrzymania krążenia, a dokonywano jej na podstawie danych takich jak liczba leukocytów, tętno, wiek, czy też średnie ciśnienie tętnicze. Algorytm ten został opracowany retrospektywnie i nie zastosowano go prospektywnie na pacjentach w czasie rzeczywistym, co stanowi jego wadę, jednak uzyskanie takich danych może być pomocne w ukierunkowaniu swoich działań na pacjentów,

którzy szczególnie tego wymagają, co niesie nadzieję na wykorzystanie tego modelu w przyszłości. [19].

Rozwój sztucznej inteligencji ułatwił również określenie potencjału powrotu świadomości i funkcji neurologicznych u pacjentów, przebywających na OIT w śpiączce, po nagłym zatrzymaniu krążenia. Możliwość takiej oceny daje algorytm AI opracowany na drodze retrospektywnych badań, w których modele sztucznej inteligencji zostały nauczone wykrywania ruchów gałek ocznych na zapisie elektrookulogramu (EOG) u pacjentów będących na OIT w stanie śpiączki. Zapis EOG stanowi dobry predyktor stanu neurologicznego u pacjentów po NZK, jednak jego wykonanie i ocena bywają zasobochłonne. Opracowany algorytm cechuje się wysoką czułością (94%) i swoistością (82%), z AUC=94.2%, identyfikacji ruchów gałek ocznych w EOG. Ze względu na małą próbę badawczą, a także retrospektywny i jednośrodkowy charakter badania, wymagane jest dalsze udoskonalanie algorytmu, jednak może on wspomagać ocenę potencjału powrotu świadomości i prognozowanie stanu neurologicznego pacjentów po NZK, a co za tym idzie wspierać pracę personelu medycznego [20]. Naszym zdaniem model ten może wspomóc również proces komunikacji z rodziną pacjenta, poprzez umożliwienie przekazania dokładniejszych prognoz. Jednakże, tak jak we wcześniej omawianych przypadkach konieczne są dalsze prace nad modelem, które rozwiązać jego problemy.

Stworzono również inne algorytmy AI, które są w stanie prognozować stan neurologiczny i szansę na odzyskanie sprawności po NZK. Algorytmy te opierają się na analizie elektrokardiogramu (EKG), elektroencefalogramu (EEG), skali GCS, czasu od początku NZK do uzyskania powrotu spontanicznego krążenia oraz innych cech klinicznych. Oba modele opracowano w oparciu o badania retrospektywne, co ogranicza możliwości ich zastosowania i wskazuje na potrzebę dalszej walidacji [21, 22].

SZTUCZNA INTELIGENCJA W CIĘŻKICH CHOROBAH NEUROLOGICZNYCH

Udar mózgu przez WHO definiowany jest jako szybko rozwijające się objawy kliniczne ogniskowego (lub globalnego) zaburzenia funkcji mózgu, trwające dłużej niż 24 godziny lub prowadzące do śmierci, bez wyraźnej przyczyny innej niż naczyniowa [23]. Szacuje się, że rocznie około 15 mln ludzi dozna udaru mózgu, z czego 5 mln ze skutkiem śmiertelnym, a kolejne 5 mln zostanie trwale upośledzonych neurologicznie [24]. W obszarach mózgowia dotkniętych udarem

możemy wyróżnić dwie istotne strefy. Zwykle położoną centralnie - strefę zawału dokonanego, oraz bardziej obwodowo strefę penumbry. W praktyce klinicznej strefa penumbry jest najbardziej istotna ze względu na fakt, że neurony w tym obszarze, mimo defektywnego działania spowodowanego niedotlenieniem, mogą zostać przywrócone do prawidłowych funkcji. To w jakim stopniu uda się przywrócić neurony tej strefy do prawidłowego działania zależy m.in. od dobrego przez lekarza leczenia. W tym procesie pomoc może sztuczna inteligencja [25].

Dane statystyczne wskazują, że częstość występowania udaru na OIT jest wyraźnie większa w porównaniu z populacją ogólną. Ponadto, fakt, iż pacjenci na OIT są w dużej części przypadków nieprzytomni sprawia, że udar może być jeszcze cięższy do zdiagnozowania, co może opóźnić wdrożenie leczenia i pogłębić ubytki neurologiczne. W badaniu przeprowadzonym przez Maeng i wsp. stworzono model uczenia maszynowego, który na podstawie danych o chorobie podstawowej pacjenta (często nie-neurologicznej), wyników testów krzepnięcia krwi oraz przyjmowanych leków, był w stanie diagnozować udary u pacjentów na OIT. Tym samym praca ta wskazuje, że uczenie maszynowe może w przyszłości przyczynić się do szybszego reagowania na udar na oddziałach OIT. Jednakże, jak zaznaczają autorzy, było to badanie retrospektywne przeprowadzone na niewielkim zbiorze danych i konieczne jest dalsze doskonalenie modelu, co ogranicza wykorzystanie tego modelu w praktyce. Z tego względu konieczne są dalsze badania tego modelu[26]. Inne badanie retrospektywne na pacjentach przyjętych na OIT z powodu ostrego udaru niedokrwiennego wykazało, że algorytm oparty na uczeniu maszynowym jest w stanie prawidłowo szacować ryzyko zgonu u tych pacjentów. Ryzyko to było szacowane na podstawie danych demograficznych, rodzaju hospitalizacji, badań laboratoryjnych, parametrów życiowych i oceny klinicznej (np. oceny w skali Glasgow). Z kolei praca przeprowadzona przez Kim i wsp. dowiodła, że algorytmy sztucznej inteligencji mogą zostać wykorzystane także do szacowania ryzyka wystąpienia delirium u pacjentów na OIT po udarze niedokrwiennym. Tym samym powyższe badania wskazują, że algorytmy sztucznej inteligencji mogą w przyszłości przyczynić się do ułatwienia kierowania uwagi lekarzy na pacjentów z grup ryzyka i prowadzić do redukcji powikłań i śmiertelności pacjentów po ostrych udarach niedokrwiennych. Badane modele wymagają jednak dalszego doskonalenia by mogły zostać wykorzystane w praktyce klinicznej ze względu na ograniczoną liczbę zmiennych oraz fakt, że nie zostały sprawdzone pod kątem skuteczności w różnych grupach demograficznych, co dodatkowo utrudnia wdrożenie modeli w OIT[27, 28]. Ponadto, sztuczna inteligencja może brać także udział w szacowaniu skuteczności stosowania rozmaitych

leków. Amantadyna jest często stosowanym lekiem na zaburzenia świadomości na OIT, jednakże dowodów na skuteczność takiego leczenia było niewiele. Praca przeprowadzona przez Bluma i wsp. wykorzystująca modele sztucznej inteligencji udowodniła skuteczność działania amantadyny w tym zastosowaniu. Z powodu retrospektywnego charakteru badania zastosowanie omawianego modelu pozostaje ograniczone [29].

PODSUMOWANIE

Sztuczna inteligencja coraz częściej znajduje zastosowanie w dziedzinie intensywnej terapii, oferując narzędzia wspierające diagnostykę, prognozowanie i proces decyzyjny w leczeniu pacjentów w stanie krytycznym. Modele uczenia maszynowego potrafią przewidywać ryzyko zgonu, konieczność intubacji, sukces ekstubacji, czy rozwój udaru mózgu, często przewyższając skutecznością tradycyjne skale kliniczne. W praktyce klinicznej mogą one już teraz pełnić rolę systemów wspomagania decyzji poprzez optymalizację parametrów wentylacji mechanicznej, czy też wspieranie oceny rokowania neurologicznego po NZK. Dzięki temu personel może lepiej ukierunkować swoje działania i szybciej podejmować interwencje ratujące życie.

Mimo obiecujących wyników, większość omawianych badań miała charakter retrospektywny i jednoośrodkowy, często opierając się na ograniczonych populacjach i bazach danych. Dodatkowo, w wielu przypadkach modele były testowane wyłącznie w środowisku symulacyjnym, bez walidacji przy łóżku pacjenta. Z tych względów zastosowanie ich w szerszej praktyce klinicznej pozostaje ograniczone. Istotnym wyzwaniem pozostaje także przejrzystość algorytmów i ich integracja z istniejącymi systemami opieki zdrowotnej.

Dalszy rozwój AI w intensywnej terapii powinien obejmować prospektywne, wieloośrodkowe badania kliniczne, które pozwolą potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo stosowanych rozwiązań w zróżnicowanych populacjach. Szczególnie warto zwrócić uwagę na algorytm oznaczony jako algorytm 2, opisany w podrozdziale dotyczącym wentylacji mechanicznej, gdyż to właśnie on został wykorzystany w prospektywnym badaniu, co dostarczyło informacji o efekcie klinicznym jego zastosowania, a to z kolei pokazuje jaką przewagę daje przeprowadzenie tego rodzaju badań. Kluczowe będzie także opracowanie algorytmów interpretowalnych dla klinicystów, które nie zastąpią, lecz będą realnie wspierać ich decyzje. W perspektywie najbliższych lat sztuczna inteligencja ma szansę

stać się integralnym elementem pracy oddziałów intensywnej terapii, przyczyniając się do poprawy wyników leczenia pacjentów w stanie krytycznym.

REFERENCJE

1. Marshall JC, Bosco L, Adhikari NK, et al. What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care*. 2017;37:270-276. doi:10.1016/j.jcrc.2016.07.015
2. Proposed Regulatory Framework for Modifications to Artificial Intelligence/ Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD). <https://www.fda.gov/media/122535/download>. Accessed 20 Aug 2019.
3. Gutierrez G. Artificial Intelligence in the Intensive Care Unit [published correction appears in *Crit Care*. 2024 Mar 21;28(1):94. doi: 10.1186/s13054-024-04856-9.]. *Crit Care*. 2020;24(1):101. Published 2020 Mar 24. doi:10.1186/s13054-020-2785-y
4. Zaboli A, Brigo F, Sibilio S, et al. Evaluating the National Early Warning Score (NEWS) in triage: A machine learning perspective. *Int Emerg Nurs*. Published online March 29, 2025. doi:10.1016/j.ienj.2025.101602
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
6. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [published correction appears in *JAMA*. 2016 May 24-31;315(20):2237. doi: 10.1001/jama.2016.5850.]. *JAMA*. 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288
7. Rocheteau P, Chatre L, Briand D, et al. Sepsis induces long-term metabolic and mitochondrial muscle stem cell dysfunction amenable by mesenchymal stem cell therapy. *Nat Commun*. 2015;6:10145. Published 2015 Dec 15. doi:10.1038/ncomms10145
8. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5376. Published 2019 Oct 29. doi:10.3390/ijms20215376

9. Shen X, Shang D, Sun W, Ru S. Machine learning approach for the prediction of 30-day mortality in patients with sepsis-associated delirium. *PLoS One*. 2025;20(4):e0319519. Published 2025 Apr 9. doi:10.1371/journal.pone.0319519
10. Mao F, Lin L, Liang D, et al. Machine Learning Approach for Sepsis Risk Assessment in Ischemic Stroke Patients. *J Intensive Care Med*. Published online January 9, 2025. doi:10.1177/08850666241308195
11. Liu S, Xu Q, Xu Z, et al. Reinforcement Learning to Optimize Ventilator Settings for Patients on Invasive Mechanical Ventilation: Retrospective Study. *J Med Internet Res*. 2024;26:e44494. Published 2024 Oct 16. doi:10.2196/44494
12. Park JE, Kim DY, Park JW, et al. Development of a Machine Learning Model for Predicting Weaning Outcomes Based Solely on Continuous Ventilator Parameters during Spontaneous Breathing Trials. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(10):1163. Published 2023 Oct 5. doi:10.3390/bioengineering10101163
13. Liu CF, Hung CM, Ko SC, et al. An artificial intelligence system to predict the optimal timing for mechanical ventilation weaning for intensive care unit patients: A two-stage prediction approach. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:935366. Published 2022 Nov 18. doi:10.3389/fmed.2022.935366
14. Lombardi R, Jozwiak M, Dellamonica J, Pasquier C. Using weak signals to predict spontaneous breathing trial success: a machine learning approach. *Intensive Care Med Exp*. 2025;13(1):34. Published 2025 Mar 18. doi:10.1186/s40635-025-00724-0
15. Cheng KH, Tan MC, Chang YJ, et al. The Feasibility of a Machine Learning Approach in Predicting Successful Ventilator Mode Shifting for Adult Patients in the Medical Intensive Care Unit. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(3):360. Published 2022 Mar 1. doi:10.3390/medicina58030360
16. Bakkes T, van Diepen A, De Bie A, et al. Automated detection and classification of patient-ventilator asynchrony by means of machine learning and simulated data. *Comput Methods Programs Biomed*. 2023;230:107333. doi:10.1016/j.cmpb.2022.107333
17. Liu J, Duan X, Duan M, et al. Development and external validation of an interpretable machine learning model for the prediction of intubation in

- the intensive care unit. *Sci Rep.* 2024;14(1):27174. Published 2024 Nov 8. doi:10.1038/s41598-024-77798-5
18. Weizman O, Hamzi K, Henry P, et al. Machine learning score to predict in-hospital outcomes in patients hospitalized in cardiac intensive care unit. *Eur Heart J Digit Health.* 2024;6(2):218-227. Published 2024 Dec 20. doi:10.1093/ehjdh/ztae098
 19. Ni P, Zhang S, Zhang G, et al. Development and validation of machine learning-based prediction model for outcome of cardiac arrest in intensive care units. *Sci Rep.* 2025;15(1):8691. Published 2025 Mar 13. doi:10.1038/s41598-025-93182-3
 20. Hill CJ, Sykora CA, Schmugge S, et al. Eye movement detection using electrooculography and machine learning in cardiac arrest patients. *Resuscitation.* Published online March 22, 2025. doi:10.1016/j.resuscitation.2025.110577
 21. Niu Y, Chen X, Fan J, et al. Explainable machine learning model based on EEG, ECG, and clinical features for predicting neurological outcomes in cardiac arrest patient. *Sci Rep.* 2025;15(1):11498. Published 2025 Apr 3. doi:10.1038/s41598-025-93579-0
 22. Kim TJ, Suh J, Park SH, Kim Y, Ko SB. System for Predicting Neurological Outcomes Following Cardiac Arrest Based on Clinical Predictors Using a Machine Learning Method: The Neurological Outcomes After Cardiac Arrest Method. *Neurocrit Care.* Published online February 20, 2025. doi:10.1007/s12028-025-02222-3
 23. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke.* 2019 Aug;50(8):e239. doi: 10.1161/STR.0000000000000205.]. *Stroke.* 2013;44(7):2064-2089. doi:10.1161/STR.0b013e318296acea
 24. World Health Organization. Stroke (Cerebrovascular Accident). WHO - EMRO. Accessed April 12, 2025. <https://www.emro.who.int/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html>
 25. Rowland LP, Pedley TA, eds. *Merritt's Neurology.* 14th ed. Volume 1. Wolters Kluwer; 2021.

26. Maeng JY, Sung J, Kim GH, Kim JW, Yum KS, Park S. Machine learning-based diagnostic model for stroke in non-neurological intensive care unit patients with acute neurological manifestations. *Sci Rep.* 2024;14(1):29610. Published 2024 Nov 28. doi:10.1038/s41598-024-80792-6
27. Cummins JA, Gerber BS, Fukunaga MI, Henninger N, Kiefe CI, Liu F. In-Hospital Mortality Prediction among Intensive Care Unit Patients with Acute Ischemic Stroke: A Machine Learning Approach. *Health Data Sci.* 2025;5:0179. Published 2025 Mar 17. doi:10.34133/hds.0179
28. Kim H, Kim M, Kim DY, Seo DG, Hong JM, Yoon D. Prediction of delirium occurrence using machine learning in acute stroke patients in intensive care unit. *Front Neurosci.* 2025;18:1425562. Published 2025 Jan 9. doi:10.3389/fnins.2024.1425562
29. Blum C, Single C, Laichinger K, et al. Retrospective analysis of amantadine response and predictive factors in intensive care unit patients with non-traumatic disorders of consciousness. *Front Neurol.* 2025;15:1512227. Published 2025 Jan 6. doi:10.3389/fneur.2024.1512227

ZASTOSOWANIE ALGORYTMÓW SZTUCZNEJ INTELIGENCJI I URZĄDZEŃ MOBILNYCH W ANALIZIE ZAPISU EKG – NOWE MOŻLIWOŚCI W DIAGNOSTYCE ARYTMII I DYSFUNKCJI SERCA

**Łukasz Miler, Kinga Haberka, Maria Żak,
Wiktoria Wójcik, Ola Wybraniec**

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

Abstrakt: Elektrokardiografia (EKG) opracowana ponad sto lat temu stanowi podstawowe narzędzie diagnostyczne w kardiologii. Jednak dynamiczny rozwój technologii cyfrowych oraz algorytmów sztucznej inteligencji (AI) stwarza nowe możliwości w zakresie automatycznej interpretacji zapisów EKG. W niniejszej pracy dokonano przeglądu wybranych rozwiązań opartych na AI, takich jak ECG-AI (Mayo Clinic), Cardiologs AI (Philips), KardiaMobile 6L oraz funkcja iECG w zegarkach Apple Watch, które zyskują na znaczeniu w wykrywaniu zaburzeń rytmu serca oraz dysfunkcji lewej komory. Omówiono ich skuteczność diagnostyczną, potencjał w redukcji czasu analizy, przydatność w warunkach klinicznych i pozaklinicznych oraz rolę we wspieraniu telemedycyny. Przedstawione dane wskazują, że algorytmy AI mogą nie tylko dorównywać skutecznością klasycznej analizie medycznej, ale również przewyższać ją w wybranych scenariuszach klinicznych. Opisywane technologie, dzięki swoim zaletom mogą odegrać kluczową rolę w wczesnym wykrywaniu arytmii, optymalizacji pracy systemu ochrony zdrowia oraz poprawie rokowania pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Celem pracy jest podsumowanie nowych możliwości w diagnostyce arytmii i dysfunkcji serca dzięki zastosowaniu algorytmów sztucznej inteligencji i urządzeń mobilnych w analizie zapisu. Na potrzebę pracy przeanalizowano literaturę związaną z tym tematem za pośrednictwem bazy artykułów naukowych PubMed i Google Scholar.

Słowa kluczowe: Kardiologia, Arytmia, Innowacja

Abstract: Electrocardiography (ECG), developed over a century ago, remains a fundamental diagnostic tool in cardiology. However, the rapid advancement of digital technologies and artificial intelligence (AI) algorithms is creating new opportunities for the automated interpretation of ECG

recordings. This paper reviews selected AI-based solutions—such as ECG-AI (Mayo Clinic), Cardiologs AI (Philips), KardiaMobile 6L, and the iECG function in Apple Watch devices—which are gaining importance in detecting cardiac arrhythmias and left ventricular dysfunction. Their diagnostic performance, potential to reduce interpretation time, utility in both clinical and non-clinical settings, and role in supporting telemedicine are discussed. The presented data suggest that AI algorithms can not only match the effectiveness of conventional medical interpretation but, in certain clinical scenarios, even surpass it. Due to their accessibility, mobility, and high accuracy, these technologies may play a crucial role in the early detection of arrhythmias, optimization of healthcare system efficiency, and improvement of outcomes in patients with cardiovascular diseases. The aim of this paper is to summarize new opportunities in the diagnosis of arrhythmias and cardiac dysfunction made possible by the use of artificial intelligence algorithms and mobile devices in ECG analysis. For the purpose of this study, literature related to this topic was reviewed using the PubMed and Google Scholar scientific article databases.

Keywords: Cardiology, Arrhythmia, Innovation

Skróty:

AI – *Artificial Intelligence* (sztuczna inteligencja)

ALVD – *Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction* (bezobjawowa dysfunkcja lewej komory)

AF – *Atrial Fibrillation* (migotanie przedsionków)

AFL – *Atrial Flutter* (trzepotanie przedsionków)

AV – *Atrioventricular* (przedsionkowo-komorowy)

AUC – *Area Under the Curve* (pole pod krzywą ROC)

BNP – *B-type Natriuretic Peptide* (peptyd natriuretyczny typu B)

BPM – *Beats Per Minute* (uderzenia na minutę)

CVD – *Cardiovascular Disease* (choroba układu sercowo-naczyniowego)

ECG / EKG – *Electrocardiogram / Elektrokardiogram*

EF – *Ejection Fraction* (frakcja wyrzutowa)

FDA – *Food and Drug Administration* (Agencja Żywności i Leków, USA)

iECG – *integrated Electrocardiogram* (zintegrowane EKG w Apple Watch)

IQR – *Interquartile Range* (rozstęp międzykwartylowy)

LAD – *Left Anterior Descending artery* (lewa tętnica zstępująca przednia)

LQTS – *Long QT Syndrome* (zespół długiego QT)

LVEF – *Left Ventricular Ejection Fraction* (frakcja wyrzutowa lewej komory)

NPV – *Negative Predictive Value* (ujemna wartość predykcijna)

QTcF – *skorygowany odstęp QT według wzoru Fridericia*

POZ – Podstawowa Opieka Zdrowotna

PSVT – *Paroxysmal Supraventricular Tachycardia* (napadowy częstoskurcz nadkomorowy)

ROC – *Receiver Operating Characteristic* (krzywa ROC)

STEMI – *ST-Elevation Myocardial Infarction* (zawał serca z uniesieniem odcinka ST)

SVT – *Supraventricular Tachycardia* (częstoskurcz nadkomorowy)

TTE – *Transthoracic Echocardiogram* (echokardiografia przezklatkowa)

VT – *Ventricular Tachycardia* (częstoskurcz komorowy)

WHO – *World Health Organization* (Światowa Organizacja Zdrowia)

WPROWADZENIE

Elektrokardiografia (EKG) od ponad wieku stanowi fundamentalne narzędzie diagnostyczne w kardiologii. Od momentu, gdy Willem Einthoven otrzymał Nagrodę Nobla w 1924 roku za wynalezienie elektrokardiografu, technologia ta była nieustannie udoskonalana pod względem jakości zapisu, dostępności oraz precyzyjnego opisu jednostek chorobowych związanych z rytmem i przewodnictwem serca. Dzięki swojej prostocie, nieinwazyjności i niskiemu kosztowi, EKG stało się bardzo często wykonywanym badaniem w praktyce kardiologicznej na całym świecie.

Znaczenie badań elektrokardiograficznych jest szczególnie istotne w kontekście wysokiego obciążenia chorobami układu krążenia (*CVD, ang. Cardiovascular Disease*). Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), schorzenia te pozostają główną przyczyną zgonów na świecie, odpowiadając za około 17,9 miliona śmierci rocznie. W Europie ten trend jest niestety zachowany – zgodnie z danymi Europejskiej Sieci Zdrowia (European Heart Network) i raportem *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*, choroby układu krążenia odpowiadają za 3,9 miliona zgonów rocznie na całym kontynencie oraz ponad 1,8 miliona w samej Unii Europejskiej, co stanowi odpowiednio 45% i 37% wszystkich zgonów [1].

Tradycyjna interpretacja zapisu EKG opiera się na analizie wzorców i wymaga doświadczenia oraz wiedzy klinicznej. Mimo wieloletniego szkolenia specjalistów, ludzka interpretacja obarczona jest ryzykiem błędów diagnostycznych, zwłaszcza w przypadku subtelnych i złożonych zmian, które mogą pozostać niezauważone. Poza błędami merytorycznymi interpretacja zapisu EKG przez personel medyczny wiąże się niejednokrotnie z problemami wynikającymi z ograniczonego czasu, jaki można poświęcić na dokładną analizę zapisu, szczególnie w warunkach dużego obciążenia pracą oraz presji szybkiego podejmowania decyzji klinicznych. W odpowiedzi na te wyzwania, coraz większe zainteresowanie budzi wykorzystanie sztucznej inteligencji (*AI, ang. artificial intelligence*), a w szczególności algorytmów uczenia głębokiego, w analizie sygnału EKG.

EKG, jako ustandaryzowany, łatwy do pozyskania i cyfrowo zapisywany sygnał biologiczny, stanowi idealne podłoże dla zastosowań opartych na sztucznej inteligencji. Zaawansowane algorytmy są w stanie nie tylko automatycznie klasyfikować rytmy serca, ale również identyfikować wzorce niewidoczne dla ludzkiego oka. Otwiera to nowe możliwości w diagnostyce niewydolności skurczowej lewej komory, niemego migotania przedsionków, kardiomiopatii przerostowej, a nawet parametrów ogólnoustrojowych, takich jak poziom potasu we krwi czy przewidywany wiek biologiczny pacjenta [2]

W niniejszej pracy opisane zostaną wybrane badane, lub wprowadzone algorytmy AI do interpretacji zapisu EKG. Przedstawione zostaną najważniejsze kierunki rozwoju tej technologii, jej zastosowania kliniczne, a także potencjalne korzyści i ograniczenia związane z integracją AI w praktyce kardiologicznej.

ALGORYTMY AI UCZONE DO INTERPRETACJI ZAPISÓW EKG

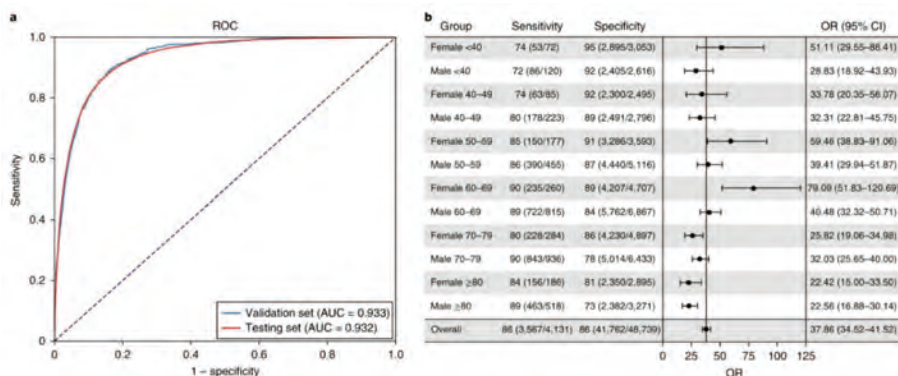
ECG-AI (Mayo Clinic) stworzony w celu wykrywania bezobjawową dysfunkcję lewej komory

Bezobjawowa dysfunkcja lewej komory (*ALVD*, ang. *Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction*) - to stan, w którym lewa komora serca ma obniżoną zdolność do kurczenia się (obniżona frakcja wyrzutowa (*LVEF*, ang. *Left Ventricle Ejection Fraction*)), ale pacjent nie wykazuje jeszcze objawów klinicznych niewydolności serca, takich jak duszność, obrzęki czy zmęczenie. Jest to etap przejściowy pomiędzy zdrowym sercem a pełnoobjawową niewydolnością serca. Szacuje się, że ALVD występuje u 1,4–2,2% populacji w tym 9% u osób starszych. Wiąże się ją z obniżoną jakością życia oraz zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością [3]. Dotychczas nie istniało tanie i szybkie badanie przesiewowe w kierunku ALVD. Obecnie używanym testem przesiewowym jest oznaczanie poziomu peptydu natriuretycznego typu B (*BNP*, ang. *B-type natriuretic peptide*), badanie to wymaga jednak pobrania krwi [4].

Naukowcy z organizacji Mayo Clinic postawili hipotezę, że zaburzenia metaboliczne i strukturalne związane z procesem kardiomiopatycznym spowodują zmiany EKG, które można niezawodnie wykryć za pomocą odpowiednio wyszkolonej sieci neuronowej. W tym celu badacze wyselekcjonowali bazę 625326 pacjentów, którzy mieli wykonane 12-sto odprowadzeniowe EKG oraz przekłatkowy echokardiogram (*TTE*, ang. *Transthoracic Echocardiogram*). W tej grupie wyselekcjonowali zbiór 163892 pacjentów, u których badania te zostały

przeprowadzone w odstępie mniejszym niż 2 tygodnie. Pierwszy zestaw danych, który składał się z 97829 pacjentów podzielono na zestawy: treningowy, walidacyjny i testowy. Pacjenci, dla których dostępne były dane z więcej niż jednego punktu czasowego, byli wykorzystywani do analizy następczej, aby ustalić, czy nieprawidłowy indeks AI (pozornie fałszywie dodatni) był związany z przyszłym ryzykiem wystąpienia niskiej frakcji wyrzutowej (*EF*, ang. *Ejection Fraction*)

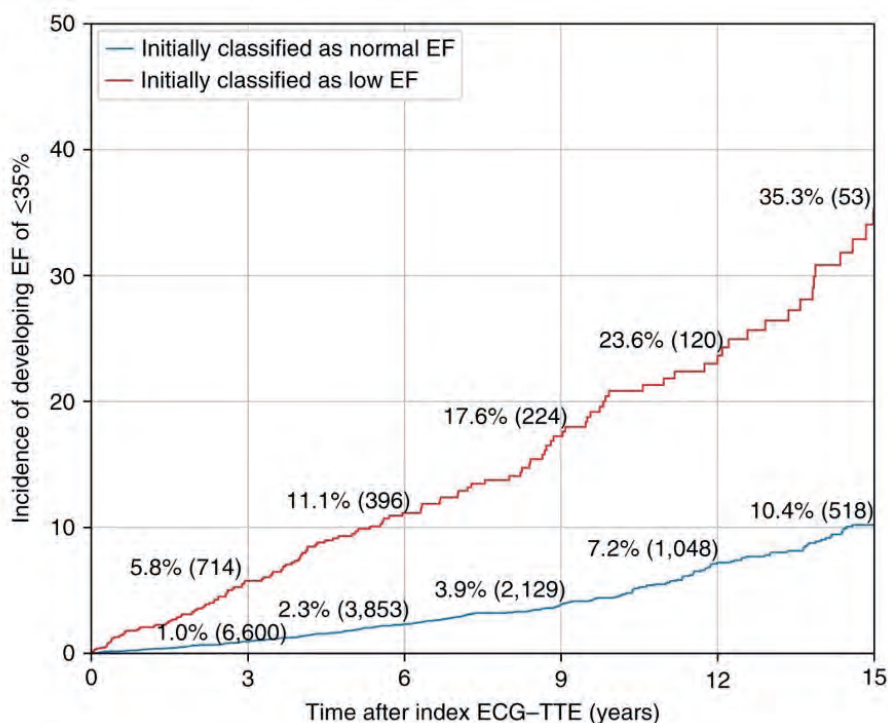
W danych testowych model wykazał wysoki poziom rozróżniania pomiędzy $EF \leq 35\%$ a $EF > 35\%$ (AUC (ang. *Area Under the Curve*) = 0,93). Całkowita dokładność wyniosła 85,7%, swoistość 85,7%, czułość 86,3%, F1-score 49,5%, a ujemna wartość predykcyjna (*NPV*, ang. *Negative Predictive Value*) 98,7%. Po przyjęciu progu zapewniającego 90% czułość w zbiorze walidacyjnym i zastosowaniu go do zbioru testowego, uzyskano: czułość 89,1%, swoistość 83%, dokładność ogólną 83,5% oraz NPV 98,9%. Co ciekawe w przypadku oddzielnej analizy pacjentów bez współistniejących chorób AUC wzrosło do 0,98, czułość wyniosła 95,6%, swoistość 92,4%, NPV 99,8%, a dokładność ogólna 92,5% [5]. Czułość, swoistość oraz OR (ang. *Odds Ratio*) różniły się pomiędzy poszczególnymi grupami podzielonymi ze względu na płeć i wiek. Dane dla tych grup przedstawione są w rycinie 1.



Rycina 1. Skuteczność algorytmu ECG-AI w wykrywaniu dysfunkcji lewej komory: (A) krzywa ROC dla rozróżnienia $EF \leq 35\%$ i $EF > 35\%$, (B) czułość i swoistość w podgrupach pacjentów według wieku i płci.. [5]

Wśród pacjentów, u których sieć neuronowa rozpoznała prawidłową EF, co zostało potwierdzone równoczesnym badaniem echokardiograficznym (tzw. prawdziwie negatywnych), 11 515 osób miało wykonane badanie kontrolne po czasie. U 302 z nich (czyli 2,6%) w okresie obserwacji mediana 3,8 roku (IQR:

1,4–7,5) rozwinęła się dysfunkcja lewej komory. Częstość występowania niskiego EF wyniosła 1,8% po 5 latach i 4,4% po 10 latach. Dla porównania, w grupie 1 335 pacjentów błędnie zakwalifikowanych przez algorytm jako mających niskie EF (fałszywie pozytywnych), u 147 osób doszło do rozwoju dysfunkcji lewej komory w medianie 3,4 roku (IQR: 1,2–6,8). Częstość wystąpienia niskiego EF w tej grupie wyniosła 9,5% po 5 latach i 20,8% po 10 latach. Oznacza to, że u osób u których algorytm AI wykrył nieprawidłowości w EKG mimo prawidłowego wyniku echokardiografii występuje czterokrotnie wyższe ryzyko rozwoju dysfunkcji lewej komory. Wyniki te sugerują, że sieć neuronowa potrafi wychwycić subtelne zmiany w zapisie EKG, które mogą poprzedzać klinicznie jawne uszkodzenie lewej komory. Dane te w postaci graficznej przedstawione są na rycinie 2.



Rycina 2. Wzrost w czasie częstości występowania EF ≤ 35% u pacjentów z początkowo prawidłową frakcją wyrzutową – pierwotnie sklasyfikowanych według klasyfikacji AI jako niskie EF [5].

Aktualnie oznaczanie poziomu BNP jest jednym z najczęściej stosowanych biomarkerów w diagnostyce niewydolności serca, w tym bezobjawowej ALVD. Badanie to charakteryzuje się wysoką czułością przy niskim progu (np. 83,7% dla 156 pg/ml), jednak jego swoistość jest wtedy ograniczona (zaledwie 46,7%), co może prowadzić do licznych wyników fałszywie dodatnich. Z kolei wyższe progi (np. 290 pg/ml) zwiększają swoistość do 95,5%, ale kosztem znacznego spadku czułości (do 53,5%) [6]. W porównaniu z tym podejściem, algorytm ECG-AI oparty na analizie 12-odprowadzeniowego EKG wykazuje znacznie lepszą równowagę między czułością a swoistością, osiągając wartości rzędu 86–89% (dla obu parametrów) przy AUC 0,93. Dodatkowo, EKG jest badaniem nieinwazyjnym i nie wymaga pobrania krwi, co czyni ECG-AI atrakcyjną alternatywą dla BNP jako narzędzia przesiewowego w wykrywaniu ALVD.

Wydaje się, że szersze wdrożenie algorytmu ECG-AI w diagnostyce klinicznej miałoby szczególne znaczenie w regionach z dala od dużych ośrodków miejskich i krajach rozwijających się, gdzie dostęp do specjalistycznej opieki i badań obrazowych jest ograniczony. Dzięki ECG-AI możliwe jest efektywne kierowanie pacjentów do dalszej diagnostyki, co pozwala lepiej wykorzystać ograniczone zasoby i wcześniej wdrożyć leczenie.

Philips Cardiologs AI. Platforma do ambulatoryjnej analizy Holter EKG z wykorzystaniem głębokich sieci neuronowych

Holter EKG to nieinwazyjne, przenośne urządzenie służące do długoterminowego monitorowania czynności elektrycznej serca, zazwyczaj przez 24 do 72 godzin. Pierwotnie pracowany został przez dr Normana J. Holtera i jego zespół w 1957 roku [7]. Umożliwia rejestrację rytmu serca w warunkach codziennej aktywności pacjenta, co pozwala na wykrycie przemijających arytmii, które mogą pozostać niezauważone w standardowym badaniu EKG trwającym kilkanaście sekund. Zapis jest prowadzony w sposób ciągły za pomocą elektrod umieszczonych na klatce piersiowej, połączonych z rejestratorem zapisującym sygnał EKG. Holter znajduje zastosowanie w diagnostyce arytmii, ocenie zmienności rytmu zatokowego, identyfikacji zaburzeń przewodzenia oraz w analizie zależności między objawami klinicznymi a czynnością serca [8].

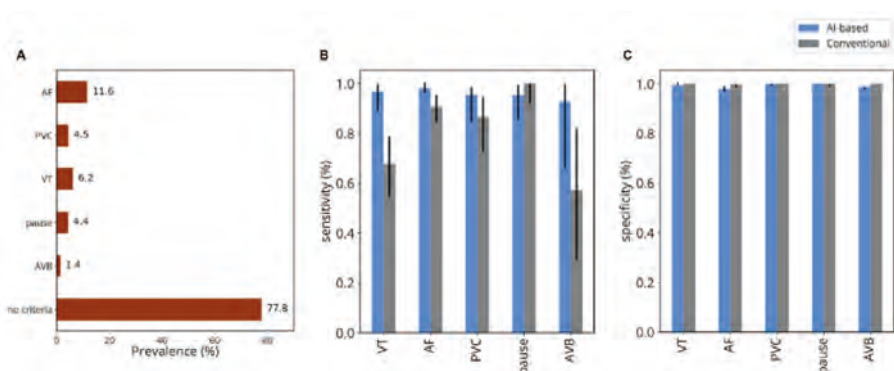
CardioDeep, znany również jako Cardiologs AI, to zaawansowany system analizy elektrokardiogramów oparty na sztucznej inteligencji, opracowany z wykorzystaniem głębokiego uczenia, a następnie przejęty przez firmę Philips w celu integracji z jej rozwiązaniami kardiologicznymi. Wykorzystuje konwolucyjne

sieci neuronowe do automatycznej interpretacji zapisów EKG, zarówno standardowych 12-odprowadzeniowych, jak i długoterminowych zapisów Holterowskich. Producent podaje, że system ten został wytrenowany na 200 milionach anonimowych zapisów EKG i jest w stanie wykrywać szerokie spektrum arytmii, w tym migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcze nadkomorowe, bloki przedsionkowo-komorowe oraz inne istotne zaburzenia rytmu.

W badaniu z 2022 przeprowadzonym przez Laurent Fiorine wraz z zespołem podjęto się oceny użyteczności platformy CardioDeep. Celem badania „Evaluation of an Ambulatory ECG Analysis Platform Using Deep Neural Networks in Routine Clinical Practice” było ocenienie, czy system do analizy 24-godzinnych zapisów EKG metodą Holtera, oparta na głębokich sieciach neuronowych, jest równie skuteczna jak standardowa analiza wykonywana przez lekarzy elektrofizjologów. Porównanie dotyczyło wykrywania pięciu istotnych zaburzeń rytmu serca: migotania przedsionków (*AF, ang. atrial fibrillation*), trzepotania przedsionków (*AFL, ang. atrial flutter*), częstoskurczu komorowego (*VT, ang. ventricular tachycardia*), bradykardii oraz pauz zatokowych lub przedsionkowo-komorowych. Badaniem objęto 1000 24-godzinnych zapisów Holterowskich i oceniono zgodność pomiędzy wynikami uzyskanymi przez algorytm AI a oceną ekspertów klinicznych. W tym celu zebrano 1000 zapisów Holtera (24-godzinnych) pochodzących z trzech szpitali trzeciego stopnia referencyjności. Każdy zapis został przeanalizowany niezależnie przy użyciu platformy opartej na sztucznej inteligencji oraz przez elektrofizjologów w ramach rutynowej praktyki klinicznej z wykorzystaniem konwencjonalnej platformy diagnostycznej. W analizie skupiono się na wykrywaniu pięciu wcześniej wymienionych nieprawidłowości rytmu serca.

Wyniki wykazały, że skuteczność platformy opartej na sztucznej inteligencji była nie gorsza (*non-inferior*) od analizy konwencjonalnej. Czułość i swoistość wykrywania większości arytmii nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy oboma systemami. AI wykazało bardzo wysoką skuteczność w wykrywaniu AF (czułość 0,98), przewyższając klasyczną metodę (0,91), przy zachowanej wysokiej swoistości w obu przypadkach. Podobnie, AI lepiej radziło sobie z wykrywaniem VT, jego czułość wyniosła 0,97 w porównaniu do zaledwie 0,68 uzyskanych przez standardową analizę, przy porównywalnej swoistości. W przypadku przedwczesnych pobudzeń komorowych AI uzyskało wyższą czułość niż analiza klasyczna (0,96 vs. 0,87), natomiast w wykrywaniu pauz i bloku AV skuteczność obu metod była zbliżona, choć AI również w tych przypadkach wykazywało niewielką przewagę [9]. Wyniki, wraz z rozkładem zdiagnozowanych arytmii w formie graficznej przedstawione są w rycinie 3. Co istotne, analiza wykonana

przez algorytm była ponad 25% szybsza, skracając czas potrzebny na interpretację zapisu Holtera ze średnio 6 minut do 4,4 minut.



Rycina 3. Porównanie skuteczności platformy opartej na sztucznej inteligencji (Cardiologs AI) i analizy konwencjonalnej w wykrywaniu arytmii w 24-godzinnych zapisach Holtera: (A) rozkład arytmii w badanej populacji, (B) czułość wykrywania, (C) swoistość.

Otrzymane wyniki wskazują, że opisywany system wykorzystujący głębokie uczenie może nie tylko stanowić wsparcie dla tradycyjnej diagnostyki, lecz także w pewnych warunkach ją częściowo zastępować – szczególnie w ośrodkach z dużą liczbą pacjentów lub ograniczonym dostępem do specjalistów.

KardiaMobile – system 6-odprowadzeniowego EKG do oceny rytmu serca

KardiaMobile 6L (AliveCor Inc.) to kompaktowe, bezprzewodowe urządzenie mobilne umożliwiające samodzielne wykonanie 6-odprowadzeniowego EKG. Urządzenie rejestruje sygnały z odprowadzeń I, II, III, a także aVL, aVF i aVR, co pozwala na uzyskanie szczegółowego obrazu elektrycznej aktywności serca. Ma formę niewielkiego, lekkiego aparatu (o wymiarach $9 \times 3 \times 0,72$ cm) wyposażonego w trzy elektrody – dwie na górnej powierzchni, do której przytyka się kciuki obu rąk, oraz jedną dolną, którą przykładą się do skóry lewej nogi (np. kolana lub kostki). Urządzenie łączy się z aplikacją mobilną z wykorzystaniem technologii Bluetooth, umożliwiając nagranie 30-sekundowego zapisu EKG. Po wykonaniu pomiaru system automatycznie analizuje rytm i częstość akcji serca [10]. Opisany sposób przeprowadzania badania przedstawiony jest na rycinie 4.



Rycina 4. Proponowane przez producenta przyłożenie elektrod podczas przeprowadzania 6'cio odprowadzeniowego EKG przy użyciu KardiaMobile 6L [11]

Celem badania opublikowanego w czasopiśmie *Annals of Noninvasive Electrocardiology* było porównanie pomiarów czasów trwania odstępów elektrokardiograficznych (*IDMs, ang. Interval Duration Measurements*) między standardowym 12-odprowadzeniowym EKG a 6-odprowadzeniowym EKG rejestrowanym za pomocą przenośnego urządzenia KardiaMobile 6L firmy AliveCor. Badanie miało na celu ocenę, czy urządzenie to może być skutecznym narzędziem do zdalnego monitorowania pacjentów, zwłaszcza w kontekście ograniczeń związanych z pandemią COVID-19. W badaniu uczestniczyło 685 pacjentów z Kliniki Zaburzeń Rytmu Serca Mayo Clinic, z których połowa miała zdiagnozowany wrodzony zespół długiego QT (*LQTS, ang. Long QT Syndrome*). Każdy uczestnik miał wykonane zarówno standardowe 12-odprowadzeniowe EKG w pozycji leżącej, jak i 6-odprowadzeniowe EKG za pomocą KardiaMobile 6L w pozycji siedzącej. Analiza porównała kluczowe parametry EKG, takie jak QTcF, częstość akcji serca, odstęp PR i czas trwania zespołu QRS.

Wyniki wykazały, że pomiary z urządzenia KardiaMobile 6L były porównywalne z tymi uzyskanymi z tradycyjnego 12-odprowadzeniowego EKG. Średnie różnice między pomiarami były niewielkie: dla QTcF wynosiły -2,6 ms, dla częstości akcji serca 5,5 uderzeń na minutę, dla odstępu PR -1,0 ms, a dla czasu trwania zespołu QRS 1,2 ms. Pomimo różnic w pozycji ciała podczas pomiarów, badane urządzenie dostarczyło danych o jakości wystarczającej do klinicznej oceny rytmu serca i przewodzenia [12]

Autorzy badania doszli do wniosku, że 6-odprowadzeniowe urządzenie KardiaMobile 6L może być użyteczne w zdalnym monitorowaniu pacjentów,

zwłaszcza tych uczestniczących w badaniach klinicznych, którzy nie mogą regularnie odwiedzać placówek medycznych.

Poza oczywistymi benefitami jakie system ten może przynieść w rozwijaniu tzw. telemedycyny, KardiaMonitor u pewnej grupy pacjentów może zostać użyty w celu skracania czasu trwania badań w poradni kardiologicznej. Celem badania opublikowanego w *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* było porównanie czasu wykorzystania gabinetu podczas wizyt kontrolnych w poradni elektrofizjologicznej przy użyciu dwóch metod rejestracji EKG: standardowego 12-odprowadzeniowego EKG oraz 6-odprowadzeniowego EKG za pomocą urządzenia KardiaMobile 6L. W badaniu wzięło udział 100 pacjentów, podzielonych równomiernie na dwie grupy. W grupie korzystającej z KardiaMobile 6L średni czas wykorzystania gabinetu wyniósł $7,27 \pm 1,93$ minuty, podczas gdy w grupie z tradycyjnym 12-odprowadzeniowym EKG było to $10,33 \pm 2,2$ minuty. Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,001$). Należy jednak zaznaczyć, że w 16% przypadków w grupie KardiaMobile 6L konieczne było wykonanie dodatkowego 12-odprowadzeniowego EKG [13].

Wyniki sugerują, że wykorzystanie KardiaMobile 6L może znacząco skrócić czas wizyty w poradni elektrofizjologicznej, przy zachowaniu odpowiedniej jakości danych EKG dla większości pacjentów. Jednak w niektórych przypadkach nadal może być konieczne wykonanie standardowego 12-odprowadzeniowego EKG. Wydaje się, że system ten może znaleźć zastosowanie również w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej, gdzie może służyć jako narzędzie przesiewowe u pacjentów bezobjawowych, w celu wczesnego wykrywania zaburzeń rytmu serca i innych nieprawidłowości w zakresie układu bódźcotwórczo-przewodzącego. Należy również podkreślić, o ile prostsze jest przeprowadzenie EKG z wykorzystaniem KardiaMobile 6L w porównaniu do badania wykonywanego standardowym 12-odprowadzeniowym aparatem. Co więcej, mobilny charakter urządzenia otwiera możliwość wykonywania pomiarów samodzielnie przez pacjentów – w warunkach domowych, w sytuacjach, które sami uznają za niepokojące. Może to być szczególnie przydatne u osób z napadowymi arytmiami, które rzadko są możliwe do uchwycenia w trakcie wizyt lekarskich, a także u pacjentów objętych opieką zdalną lub w trakcie farmakoterapii wymagającej monitorowania QT.

Zastosowanie smartwatchy Apple w samodzielnym monitorowaniu EKG

Apple Watch, począwszy od serii 4, oferuje funkcję jednodoprowadzeniowego EKG (odprowadzenie I), umożliwiając użytkownikom samodzielne monitorowanie rytmu serca. Chociaż nie zastępuje standardowego 12-odprowadzeniowego EKG, badania wykazały, że Apple Watch może być skutecznym narzędziem w wykrywaniu migotania przedsionków. Zegarki Apple Watch również zostały zatwierdzone przez FDA jako narzędzie do wykrywania migotania przedsionków i mogą być wykorzystywane zarówno przez użytkowników indywidualnych, jak i w kontekście badań klinicznych do monitorowania AF [14]. Znaczną zaletą tego systemu jest to, że zegarki Apple Watch posiadające funkcje 1-odprowadzeniowego EKG są w stanie nie tylko dokonać cyfrowego zapisu parametrów elektrokardiologicznych, ale również, posiłkując się autorskim algorytmem, system jest w stanie dokonać analizy wykresu i poinformować właściciela o wykrytych nieprawidłowościach.

Badanie opublikowane w 2022 roku w czasopiśmie *Heart Rhythm O2* miało na celu ocenę dokładności pomiarów odstępów EKG rejestrowanych za pomocą Apple Watch Series 4 w porównaniu z odprowadzeniem I standardowego 12-odprowadzeniowego EKG. W badaniu uczestniczyło 43 zdrowych dorosłych, u których wykonano zarówno zapis EKG z Apple Watch, jak i tradycyjny 12-odprowadzeniowy EKG. Apple Watch wykazał 100% zgodność ze standardowym 12-odprowadzeniowym EKG w identyfikacji rytmu zatokowego [15]. Dzięki temu system ten może okazać się użyteczny nie tylko w monitorowaniu rytmu serca, ale również jako narzędzie wspomagające różnicowanie przyczyn bólu w klatce piersiowej — szczególnie w sytuacjach, gdy objawy mogą być spowodowane częstymi, pozasercowymi dolegliwościami, takimi jak neuralgia międzyżebrowa. Umożliwia to szybką ocenę rytmu serca w warunkach domowych i może pomóc pacjentom w uniknięciu niepotrzebnej wizyty na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym.

Zegarki Apple Watch mogą okazują się przydatnym narzędziem również w diagnostyce arytmii. Analizowane badania wykazały, że Apple Watch wykazał ponad 90% dokładności w wykrywaniu AF. Czułość diagnostyczna i swoistość były również stale na poziomie około 90% [16, 17]. W badaniu „Assessing Accuracy of Wrist-Worn Wearable Devices in Measurement of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia Heart Rate” oceniano dokładność pomiaru tętna przez urządzenia noszone na nadgarstku, w tym Apple Watch, u pacjentów z napadowym częstoskurczem nadkomorowym (PSVT, ang. *paroxysmal supraventricular*

tachycardia). Uczestnicy nosili urządzenia podczas monitorowania EKG, a uzyskane wyniki porównywano z referencyjnym zapisem elektrokardiograficznym. Apple Watch wykazał wysoką zgodność z pomiarami EKG, a średnia różnica tętna była minimalna. Apple Watch osiągnął 100% dokładności pomiaru tętna podczas epizodów SVT, gdy za prawidłowy uznawano wynik mieszczący się w zakresie ± 10 uderzeń na minutę (*BPM, ang. beats per minute*) względem pomiaru EKG. Wysoki współczynnik korelacji pomiędzy wynikami uzyskanymi z zegarka a pomiarami EKG potwierdził jego dużą precyzję. Autorzy pracy wskazali, że Apple Watch może stanowić wiarygodne narzędzie do monitorowania tętna u pacjentów z PSVT, co może mieć znaczenie w kontekście wczesnego wykrywania i oceny arytmii w warunkach codziennego życia.

Ciekawym opisem przypadku, wskazującym na użyteczność tego typu rozwiązań, jest przypadek 61-letniego mężczyzny bez wcześniejszej diagnozy choroby wieńcowej, który doświadczył łagodnych objawów bólu w klatce piersiowej i duszności. Początkowo zbagatelizował te symptomy, przypisując je przyczynom mięśniowym. Jednakże, zgłosił się do placówki medycznej zauważywszy zmiany w zapisie EKG wykonanym za pomocą Apple Watch Series 5 — takie jak uniesienie odcinka ST, poszerzenie zespołu QRS, utratę załamka R oraz odwrócenie załamka T — Co ważne, po wystąpieniu bólu w klatce piersiowej algorytm urządzenia odnotował niejednoznaczne EKG i zasugerował konsultację z lekarzem. Standardowe 12-odprowadzeniowe EKG potwierdziło zawał serca z uniesieniem odcinka ST (*STEMI, ang. ST-elevation myocardial infarction*), a angiografia wykazała zamknięcie lewej tętnicy zstępującej przedniej (*LAD, ang. left anterior descending artery*). Po skutecznej angioplastyce pacjent został wypisany bez powikłań po czterech dniach. Ten przypadek ilustruje potencjał urządzeń typu smartwatch w wczesnym wykrywaniu poważnych zdarzeń sercowych, takich jak zawał serca, i podkreśla ich rolę jako narzędzi wspomagających wczesne rozpoznawanie objawów oraz skłaniających użytkowników do szybszego zasięgnięcia porady lekarskiej [18].

PODSUMOWANIE

Wśród wyzwań napotykanych na oddziałach ratunkowych i w codziennej praktyce klinicznej, schorzenia sercowo-naczyniowe — zwłaszcza arytmie — pozostają istotnym problemem diagnostycznym i prognostycznym. Migotanie przedsionków, jako najczęstsza arytmia, dotykało w 2010 r. 8,8 miliona Europejczyków powyżej 55. roku życia, a prognozy przewidują wzrost tej liczby do 17,9 miliona

do 2060 roku [19]. Co więcej, spektrum arytmii obejmuje również groźne dla życia zaburzenia, takie jak trzepotanie przedsionków, częstoskurcze nadkomorowe i komorowe, migotanie komór czy bloki przedsionkowo-komorowe [20], które łącznie odpowiadają nawet za 15–20% wszystkich zgonów, w tym nagłych zgonów sercowych [21]. W tym kontekście opisywane w pracy rozwiązania, takie jak ECG-AI, Cardiologs AI, KardiaMobile 6L oraz funkcja EKG w Apple Watch, mogą odegrać kluczową rolę w szybszym i skuteczniejszym rozpoznawaniu zaburzeń rytmu serca – zarówno w warunkach szpitalnych, ambulatoryjnych, jak i domowych. Rozwój technologii sztucznej inteligencji oraz jej integracja z cyfrową diagnostyką elektrokardiograficzną otwierają nowy rozdział w kardiologii – zarówno w zakresie wczesnego wykrywania schorzeń sercowo-naczyniowych, jak i optymalizacji zasobów ochrony zdrowia. Analiza EKG wspomagana przez algorytmy AI, jak w przypadku ECG-AI opracowanego przez Mayo Clinic, wykazuje znacznie wyższą czułość i swoistość w wykrywaniu bezobjawowej dysfunkcji lewej komory niż tradycyjnie stosowane markery biochemiczne, takie jak BNP. Podobnie system Cardiologs AI skutecznie identyfikuje kluczowe arytmie w zapisach Holter EKG, dorównując, a nawet przewyższając skuteczność konwencjonalnej analizy prowadzonej przez lekarzy elektrofizjologów, przy jednoczesnym skróceniu czasu interpretacji zapisu. Chociaż skutki presji czasu nie były szeroko badane w ambulatoryjnych klinikach kardiologicznych, badania w opiece podstawowej powiązały ją ze zwiększonym stresem lekarzy, wypaleniem zawodowym i zamiarem opuszczenia praktyki [22]. Dlatego skrócenie czasu potrzebnego na interpretację EKG dzięki zastosowaniu algorytmów AI może stanowić istotną zaletę – nie tylko usprawniając diagnostykę, lecz także realnie odciążając personel medyczny i potencjalnie zmniejszając ryzyko negatywnych skutków zawodowych i popełnienia błędu podczas diagnostyki. Z kolei rozwiązania mobilne, takie jak KardiaMobile 6L czy Apple Watch z funkcją iECG, umożliwiają pacjentom samodzielne, szybkie i nieinwazyjne rejestrowanie rytmu serca, wspierając diagnostykę migotania przedsionków, tachyarytmii oraz innych nieprawidłowości. Ich rola w kontekście telemedycyny, różnicowania objawów oraz monitorowania terapii staje się coraz istotniejsza. Choć obecnie narzędzia te nie zastępują pełnej diagnostyki kardiologicznej, stanowią jej cenne uzupełnienie, szczególnie w środowiskach o ograniczonym dostępie do specjalistycznych usług. Potencjał dalszego rozwoju AI w interpretacji EKG jest ogromny – kolejne badania i wdrożenia kliniczne pozwolą na jego pełne wykorzystanie, zwiększając dokładność diagnostyczną, bezpieczeństwo pacjentów i efektywność systemu opieki zdrowotnej.

REFERENCJE

1. Timmis A, Townsend N, Gale C, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39(7):508-579. doi:10.1093/eurheartj/ehx628
2. Lin C, Chen CC, Lin CS, et al. Point-of-Care Potassium Measurement vs Artificial Intelligence-Enabled Electrocardiography for Hyperkalemia Detection. *Am J Crit Care*. 2025;34(1):41-51. doi:10.4037/ajcc2025597
3. Macabasco-O'Connell A, Meymandi S, Bryg R. B-type Natriuretic Peptide (BNP) is useful in detecting asymptomatic left ventricular dysfunction in low-income, uninsured patients. *Biol Res Nurs*. 2010;11(3):280-287. doi:10.1177/1099800409339625
4. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation*. 2004;109(25):3176-3181. doi:10.1161/01.CIR.0000130845.38133.8F
5. Attia ZI, Kapa S, Lopez-Jimenez F, et al. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nat Med*. 2019;25(1):70-74. doi:10.1038/s41591-018-0240-2
6. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C, Di Biase G. Possible role of BNP for an early diagnosis of asymptomatic left ventricular dysfunction: a retrospective study. *Minerva Cardioangiol*. 2014;62(2):147-159.
7. Mubarik A, Iqbal AM. Holter Monitor. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 25, 2022.
8. Israel CW, Tribunyan S. Das Langzeit-EKG [Holter monitoring]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2024;35(3):234-249. doi:10.1007/s00399-024-01036-8
9. Fiorina L, Maupain C, Gardella C, et al. Evaluation of an Ambulatory ECG Analysis Platform Using Deep Neural Networks in Routine Clinical Practice. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(18):e026196. doi:10.1161/JAHA.122.026196

10. Bergeman AT, Pultoo SNJ, Winter MM, et al. Accuracy of mobile 6-lead electrocardiogram device for assessment of QT interval: a prospective validation study. *Neth Heart J.* 2023;31(9):340-347. doi:10.1007/s12471-022-01716-5
11. Krzowski B, Skoczylas K, Osak G, et al. Kardia Mobile and ISTELE HR applicability in clinical practice: a comparison of Kardia Mobile, ISTELE HR, and standard 12-lead electrocardiogram records in 98 consecutive patients of a tertiary cardiovascular care centre. *Eur Heart J Digit Health.* 2021;2(3):467-476. Published 2021 May 12. doi:10.1093/ehjdh/ztab040
12. Kleiman R, Darpo B, Brown R, et al. Comparison of electrocardiograms (ECG) waveforms and centralized ECG measurements between a simple 6-lead mobile ECG device and a standard 12-lead ECG. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2021;26(6):e12872. doi:10.1111/anec.12872
13. Gaddam M, Liu A, Lohrmann G, Breed A, Passman R. KardiaMobile 6L versus 12-lead ECG: Effects on clinic utilization time. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2024;35(8):1691-1693. doi:10.1111/jce.16342
14. Alnasser S, Alkalthem D, Alenazi S, Alsowinea M, Alanazi N, Al Fagih A. The Reliability of the Apple Watch's Electrocardiogram. *Cureus.* 2023;15(12):e49786. Published 2023 Dec 1. doi:10.7759/cureus.49786
15. Saghir N, Aggarwal A, Soneji N, Valencia V, Rodgers G, Kurian T. A comparison of manual electrocardiographic interval and waveform analysis in lead I of 12-lead ECG and Apple Watch ECG: A validation study. *Cardiovasc Digit Health J.* 2020;1(1):30-36. Published 2020 Aug 26. doi:10.1016/j.cvdhj.2020.07.002
16. Ploux S, Strik M, Caillol T, et al. Beyond the wrist: Using a smartwatch electrocardiogram to detect electrocardiographic abnormalities. *Arch Cardiovasc Dis.* 2022;115(1):29-36. doi:10.1016/j.acvd.2021.11.003
17. Ford C, Xie CX, Low A, et al. Comparison of 2 Smart Watch Algorithms for Detection of Atrial Fibrillation and the Benefit of Clinician Interpretation: SMART WARS Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(6):782-791. doi:10.1016/j.jacep.2022.02.013

18. Stark K, Czermak T, Massberg S, Orban M. Watch out for ST-elevation myocardial infarction: a case report of ST-elevation in single-lead electrocardiogram tracing of a smartwatch. *Eur Heart J Case Rep.* 2020;4(6):1-4. Published 2020 Nov 18. doi:10.1093/ehjcr/ytaa353
19. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2746-2751. doi:10.1093/eurheartj/ehz280
20. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke.* 2005;36(6):1115-1119. doi:10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a
21. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke.* 1997;28(2):316-321. doi:10.1161/01.str.28.2.316
22. Prasad K, Poplau S, Brown R, et al. Time Pressure During Primary Care Office Visits: a Prospective Evaluation of Data from the Healthy Work Place Study. *J Gen Intern Med.* 2020;35(2):465-472. doi:10.1007/s11606-019-05343-6

ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W DIAGNOSTYCE I LECZENIU SCHIZOFRENII: PRZEGLĄD LITERATURY

**Agnieszka Sawina^{1,2}, Sara Rakotoarison¹, Martyna Żurek¹,
Gabriela Najdek¹, Martyna Miśkiewicz¹, Zuzanna Michalak¹**

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: Schizofrenia należy do najbardziej złożonych chorób psychicznych, a jej właściwa diagnoza i leczenie stanowią wyzwanie nie tylko dla klinicystów, lecz także dla badaczy. Dynamiczny rozwój technologii oraz sztucznej inteligencji (ang. Artificial Intelligence, AI) w ostatnich latach sprawia, że narzędzia stosowane w medycynie stają się obiecującym wsparciem zarówno w procesie diagnostyki, jak i terapii pacjentów. Nowoczesne algorytmy, takie jak uczenie głębokie (ang. Deep Learning, DL) czy uczenie nadzorowane, umożliwiają analizę ogromnych zbiorów danych medycznych, obejmujących m.in. obrazy mózgu oraz dane genetyczne osób chorujących na schizofrenię. Technologie te pozwalają na wczesne wykrywanie zmian w strukturach mózgu oraz identyfikację biomarkerów. AI sprzyja personalizacji terapii, co pozwala na doskonalenie indywidualnego podejścia do pacjenta i poprawę jakości interwencji medycznych. Może także wspierać dobór leków poprzez analizę historii medycznej chorego, prognozowanie nawrotów i dostosowanie leczenia do indywidualnych potrzeb. Wykorzystanie aplikacji mobilnych i platform cyfrowych umożliwia wczesne wykrywanie zmian w zachowaniu pacjenta, co przekłada się na szybsze podjęcie interwencji medycznej. Nowoczesne technologie oparte na AI mają ogromny potencjał, jednak wymagają dalszych, pogłębionych badań nad ich skutecznością, bezpieczeństwem i aspektami etycznymi. Artykuł stanowi przegląd aktualnej literatury dotyczącej zastosowania AI w diagnostyce i terapii schizofrenii oraz podkreśla znaczenie współpracy lekarzy psychiatrów z informatykami i inżynierami danych.

Słowa kluczowe: schizofrenia, sztuczna inteligencja, leczenie, diagnostyka

Abstract: Schizophrenia is one of the most complex mental disorders, and its accurate diagnosis and treatment remain a challenge for both clinicians and researchers. The rapid development of technology and artificial intelligence (AI) in recent years has made medical tools a promising support for both diagnostic and therapeutic processes. Modern algorithms, such as deep learning (DL) and supervised learning, enable the analysis of large-scale medical datasets, including brain imaging and genetic data of patients with schizophrenia. These technologies allow for the early detection of structural brain changes and the identification of biomarkers. AI facilitates personalized therapy, enhancing the individual approach to patients and improving the quality of medical interventions. It can also assist in optimizing pharmacotherapy by analyzing the patient's medical history, predicting relapses, and tailoring treatment strategies to individual needs. The use of mobile applications and digital platforms supports the early detection of behavioral changes, enabling timely medical interventions. While AI-based technologies hold great potential, further research is required to address their effectiveness, safety, and ethical implications. This article provides an up-to-date review of the literature on AI applications in the diagnosis and treatment of schizophrenia and emphasizes the importance of interdisciplinary collaboration between psychiatrists, computer scientists, and data engineers.

Keywords: schizophrenia, artificial intelligence, treatment, diagnostics

WSTĘP

Zaburzenia psychiczne należą do największych wyzwań zdrowotnych na świecie i odpowiadają za znaczną część globalnego obciążenia chorobami [1]. Schizofrenia (ang. Schizophrenia, SZ) jest jednym z najbardziej złożonych i nie do końca poznanych zaburzeń psychicznych, dotyczącym około 1% populacji [2,3]. Choroba ta znacząco wpływa na codzienne funkcjonowanie pacjentów oraz ich otoczenia. Zróżnicowany obraz kliniczny (m.in. halucynacje, zaburzenia myślenia, deficyty poznawcze) sprawia, że proces diagnostyki i leczenia jest wyjątkowo trudny [4]. Intensywne badania nad mechanizmami leżącymi u podłoża przebiegu, nawrotów i terapii schizofrenii wciąż nie dostarczyły jednoznacznych odpowiedzi [2]. Tradycyjna diagnostyka psychiatryczna opiera się głównie na ocenie objawów, obserwacji klinicznych i relacjach pacjenta, co może prowadzić do błędów w rozpoznaniu, nieoptymalnych decyzji terapeutycznych i opóźnień we wdrożeniu leczenia [2,4]. Złożone interakcje czynników genetycznych i środowiskowych dodatkowo utrudniają klasyfikację oraz skuteczne leczenie schizofrenii [1,4,5]. Sztuczna inteligencja odgrywa coraz większą rolę w optymalizacji procesów diagnostycznych i terapeutycznych. Dzięki zaawansowanym algorytmom AI umożliwia analizę dużych zbiorów danych – obrazowych, genetycznych czy klinicznych - oferując nowe możliwości w zakresie wczesnej diagnostyki, przewidywania nawrotów oraz personalizacji leczenia [1,3,5,6]. Technologie oparte na głębokim uczeniu (DL), uczeniu nadzorowanym i nienadzorowanym pozwalają

na wykrywanie charakterystycznych zmian w strukturze mózgu, analizę zapisów EEG oraz identyfikację biomarkerów związanych z rozwojem schizofrenii [3-7]. Nowoczesne rozwiązania, takie jak aplikacje mobilne i platformy cyfrowe, umożliwiają monitorowanie stanu pacjentów w czasie rzeczywistym, co pozwala na szybszą reakcję i podejmowanie spersonalizowanych decyzji terapeutycznych [1,6,8]. Równolegle rozwój nanotechnologii wspiera skuteczniejsze dostarczanie substancji czynnych leków, co zwiększa efektywność psychobiotyków [3]. Mimo dużego potencjału AI w psychiatrii, jej wdrożenie wymaga dalszych badań nad skutecznością, bezpieczeństwem i aspektami etycznymi [4-7]. Konieczne jest także rozwijanie interdyscyplinarnej współpracy pomiędzy psychiatrami, informatykami i inżynierami danych.

SZTUCZNA INTELIGENCJA W DIAGNOSTYCE SCHIZOFRENII

Schizofrenia to przewlekłe zaburzenie neuropsychiatryczne prowadzące do wyraźnych zmian strukturalnych mózgu. Wiąże się ze zmniejszeniem objętości istoty szarej w korze czołowej, skroniowej, zakręcie obręczy, hipokampie i ciele migdałowatym [1-3]. Dodatkowo występuje zwiększona objętość komór mózgowych. Struktury podkorowe pełnią kluczową rolę w funkcjach poznawczych, emocjonalnych i społecznych, a zmiany w ich budowie są silnie związane z wystąpieniem objawów schizofrenii [3,7]. Istotne jest wykorzystanie metod sztucznej inteligencji (AI) w analizie obrazów medycznych oraz danych genetycznych w celu szybkiego wykrywania choroby. Coraz większe znaczenie mają również aplikacje mobilne, dzięki którym lekarz w czasie rzeczywistym - nawet na odległość - może monitorować stan pacjenta i odpowiednio wcześniej reagować na ewentualne zmiany mogące świadczyć o wystąpieniu epizodu schizofrenii.

Analiza obrazów medycznych

Sztuczna inteligencja wraz z analizą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (ang. Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) umożliwia wykrywanie nawet bardzo subtelnych wzorców neuronowych u pacjentów ze schizofrenią, trudnych do zauważenia tradycyjnymi metodami [9,10]. Tradycyjne metody analizy MRI często wymagają zaawansowanych technik przetwarzania i analizy, co bywa czasochłonne i zasobożerne [11]. MRI dostarcza danych o strukturze mózgu, natomiast fMRI pozwala na analizę jego funkcjonowania. Zintegrowanie tych technik z algorytmami AI umożliwia bardziej dokładną i kompleksową

analizę zmian neuronowych w przewidywaniu schizofrenii [9,12,13]. Dzięki wykorzystaniu uczenia maszynowego (ang. Machine Learning, ML) i uczenia głębokiego (ang. Deep Learning, DL), modele AI w połączeniu z różnymi technikami obrazowania mózgu potrafią identyfikować wzorce zmian, wykrywając chorobę na podstawie różnych typów danych [14,15]. AI w połączeniu z maszynami wektorów nośnych (ang. Support Vector Machine, SVM) oraz sieciami głębokiego uczenia ułatwia klasyfikowanie wzorców neuronowych i monitorowanie postępu choroby [9,17]. Zaawansowane modele łączą m.in.: konwolucyjne sieci neuronowe (ang. Convolutional Neural Networks, CNN) do ekstrakcji cech przestrzennych z obrazów strukturalnego rezonansu magnetycznego (ang. Structural MRI, sMRI), rekurencyjne sieci neuronowe typu GRU (ang. Gated Recurrent Unit) do analizy dynamiki czasowej, mechanizmy uwagi do priorytetyzacji istotnych cech diagnostycznych. Takie hybrydowe architektury osiągają wysoką dokładność (nawet 96,79%), co potwierdza ich skuteczność w diagnozowaniu schizofrenii [14,16,18,19]. Kolejne podejścia obejmują m.in. trójwymiarowe CNN analizujące pojedyncze skany MRI pacjentów, osiągające AUC=0,987 [20,22], czy modele oparte na transformatrach wizualnych (MultiCrossViT), które łączą dane strukturalne i funkcjonalne (AUC=0,832) [23,24]. Warto podkreślić, że wykorzystanie AI w fMRI wiąże się z wyzwaniami, takimi jak heterogeniczność pacjentów i zmienność badań. Dynamiczny rozwój metod (np. Vision Transformers, GRU) oraz rosnąca dostępność danych sprzyjają jednak tworzeniu coraz bardziej precyzyjnych i spersonalizowanych narzędzi diagnostycznych [9,13].

Analiza danych genetycznych

W ostatnich latach AI znajduje szerokie zastosowanie w analizie danych genetycznych, szczególnie w kontekście złożonych chorób, takich jak schizofrenia. Wykorzystując algorytmy ML - zarówno nadzorowane, jak i nienadzorowane - możliwe jest identyfikowanie potencjalnych biomarkerów i genów związanych z ryzykiem tej choroby [4,25,26]. AI analizuje różnorodne dane genetyczne: ekspresję genów, mikromacierze ekspresji, poligeniczne wskaźniki ryzyka, polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP), genotypy i allele, długie niekodujące RNA, metylację DNA, dane z sekwencjonowania eksonów czy poziomy ekspresji białek (np. G72) [25,27,28]. Li i współpracownicy zastosowali algorytmy Random Forest (RF) i SVM, identyfikując 15 kluczowych genów związanych ze schizofrenią [29]. Bracher-Smith i zespół, wykorzystując dane z UK Biobank, osiągnęli AUC=0,71, łącząc PRS i dane demograficzne [29,30]. Qi

i współpracownicy zidentyfikowali 14 sond genowych, a sieć neuronowa sklasyfikowała pacjentów ze skutecznością 91,2% (zbiór treningowy) i 87,9% (zbiór testowy) [29,31]. Zaawansowany model G-MIND (ang. Genetic-MRI Integration for Neuropsychiatric Disorder Classification) łączy dane genetyczne z obrazowaniem MRI, wykorzystując architekturę autoenkodera do wspólnej reprezentacji i klasyfikacji pacjentów [2,32,33]. Uczenie nadzorowane (np. CNN, SVM, regresja logistyczna) pozwala przewidywać ryzyko schizofrenii na podstawie danych oznakowanych. Uczenie nienadzorowane (np. autoenkodery, VAE) umożliwia odkrywanie nowych podtypów choroby [2,34,35]. Ze względu na ograniczoną liczbę danych stosuje się również techniki generatywne, takie jak WGAN-GP czy VAE, które generują realistyczne dane syntetyczne i pozwalają odkrywać nowe cechy genetyczne [36-38].

Wczesne wykrywanie choroby

Wczesne rozpoznanie schizofrenii jest kluczowe dla skutecznego leczenia i poprawy jakości życia pacjentów. Tradycyjne metody oparte na obserwacji objawów i wywiadzie psychiatrycznym często prowadzą do opóźnień diagnostycznych. AI umożliwia identyfikację osób zagrożonych na wcześniejszym etapie [39]. Modele AI przetwarzają dane z EHR, EEG, MRI, notatek klinicznych, wyników farmakologicznych i diagnostycznych [1,2]. Badania Aarhus University Hospital - Psychiatry pokazały, że analiza historii leków, diagnoz i notatek klinicznych pozwala rozpoznać wczesne sygnały ostrzegawcze, takie jak zaburzenia snu, nastroju czy koncentracji [40]. AI analizuje także sygnały EEG (nieprawidłowości rytmów mózgowych) [41,42], obrazy MRI (zmniejszona objętość hipokampa i kory przedczołowej) [21,22], mimikę twarzy (spływanie afektu) [43], wzorce językowe i dezorganizację myślenia [44]. Aplikacje mobilne wspierają wczesne wykrywanie nawrotów choroby, monitorując nastrój, sen, aktywność fizyczną i społeczną oraz analizując treści z mediów społecznościowych [46-49]. Dzięki temu pacjent i lekarz mogą szybciej reagować na pogorszenie stanu zdrowia. Wyżej wymienione techniki umożliwiają zaawansowaną analizę, precyzyjne i terminowe identyfikowanie pacjentów zagrożonych chorobą, wdrożenie wczesnych interwencji terapeutycznych (np. psychoedukacja), poprawę rokowań, łagodzenie przebiegu choroby oraz redukcję kosztów długoterminowej opieki psychiatrycznej.

SZTUCZNA INTELIGENCJA W LECZENIU SCHIZOFRENII

Sztuczna inteligencja znajduje szerokie zastosowanie w leczeniu chorób psychicznych, w tym schizofrenii. Dzięki zaawansowanym algorytmom AI potrafi analizować ogromne ilości danych i wspierać lekarzy na różnych etapach związanych z doбором odpowiedniego leczenia pacjenta [2,4]. Warto podkreślić, że techniki i modele AI nie zastąpią lekarzy, lecz stanowią cenne źródło informacji, które mogą ułatwiać personalizację leczenia, monitorowanie stanu zdrowia pacjenta oraz wspomaganie terapii.

Personalizacja leczenia

AI umożliwia analizę różnorodnych danych pacjenta, takich jak wyniki badań laboratoryjnych, informacje genetyczne czy wcześniejsze reakcje na leki, aby przewidzieć, które terapie będą dla niego najbardziej efektywne [50]. Przykłady systemów wspierających personalizację leczenia:

- MedGCN wykorzystuje sieci grafowe do modelowania relacji między pacjentami, lekami i wynikami badań, co pozwala rekomendować odpowiednie kombinacje leków nawet przy niepełnych danych klinicznych [51].
- RECOMED integruje dane z różnych źródeł, w tym opinie pacjentów i specyfikacje leków, uwzględniając interakcje leków i indywidualne cechy pacjenta, aby sugerować spersonalizowane terapie [52].
- GAMENet łączy wiedzę o interakcjach leków z historią zdrowotną pacjenta, korzystając z pamięci grafowych, co pozwala rekomendować bezpieczne i skuteczne kombinacje leków [53].

Techniki nadzorowanego uczenia maszynowego dominują w monitorowaniu objawów i zarządzaniu ryzykiem nawrotów, skutecznie wykorzystując dane strukturalne i algorytmy interpretowalne [54,55]. Nowoczesne technologie pozwalają indywidualizować terapię schizofrenii, analizując dane takie jak: historia farmakologiczna, objawy kliniczne, dane behawioralne i środowiskowe, dane multimodalne oraz parametry biologiczne [56]. Systemy AI tworzą profil pacjenta i przewidują skuteczność konkretnego leku lub kombinacji leków, zmniejszając ryzyko działań niepożądanych [56,57]. Najczęściej stosowane techniki to modele nadzorowanego uczenia maszynowego, które oceniają skuteczność leczenia i kontrolują ryzyko nawrotu choroby. Skuteczne wdrożenie AI wymaga integracji

elektronicznej dokumentacji medycznej, interfejsów przyjaznych dla lekarzy, ciągłej aktualizacji modeli w oparciu o nowe dane oraz zapewnienia przejrzystości i wyjaśnialności działań algorytmów [4,25-27]. Konieczne są dalsze badania nad modelami multimodalnymi (łączącymi dźwięk, obraz i tekst) oraz głębokimi sieciami neuronowymi, które umożliwią wczesne wykrycie minimalnych zmian w funkcjonowaniu mózgu i zachowaniu pacjenta. Systemy wspomagania decyzji rekomendujące leczenie w czasie rzeczywistym wymagają dalszego dopracowania, aby lepiej dopasować leki przeciwpsychotyczne i zindywidualizować terapię.

Optymalizacja terapii

MentalHealthAI wykorzystuje dane zbierane przez osobiste urządzenia zdrowotne do przewidywania nastroju i stanu psychicznego pacjenta, umożliwiając precyzyjniejsze dostosowanie terapii [58]. AI znajduje również zastosowanie w psychoterapii, zwłaszcza poznawczo-behawioralnej [59]. Psychotherapy AI Companion generuje rekomendacje dotyczące tematów omawianych podczas sesji terapeutycznych. System analizuje odpowiedzi pacjenta i dostosowuje rekomendacje w czasie rzeczywistym, zwiększając skuteczność terapii i zaangażowanie pacjenta [60]. Przykładem jest interaktywny chatbot terapeutyczny, który prowadzi konwersacje z pacjentem, rozpoznaje zmiany językowe świadczące o nawrocie objawów psychotycznych oraz proponuje ćwiczenia poznawcze dopasowane do aktualnego stanu pacjenta [61]. AI umożliwia przejście od statycznych, okresowych ocen stanu psychicznego pacjenta do ciągłego monitorowania w czasie rzeczywistym. Dzięki temu można szybciej reagować na zmiany w stanie pacjenta, wcześniej wykrywać nawroty choroby lub pogorszenie stanu psychicznego oraz natychmiast dostosowywać terapię [61,62]. Sztuczna inteligencja wspiera proces leczniczy między sesjami terapeutycznymi, zapewniając ciągły kontakt z elementami terapii poznawczo-behawioralnej i zwiększając zaangażowanie pacjenta w proces zdrowienia [59,63]. Zastosowanie AI w leczeniu schizofrenii niesie wiele korzyści: zwiększa dokładność i personalizację doboru terapii, szczególnie we wczesnych stadiach choroby, umożliwia lepsze dopasowanie leczenia do potrzeb pacjenta oraz poprawia efektywność współpracy z lekarzem, a tym samym podnosi jakość życia chorego.

PRZYKŁADY NARZĘDZI AI

I APLIKACJI WYKORZYSTYWANYCH W SCHIZOFRENII

- • PsychoGenics - biotechnologiczna firma, która we współpracy z Sunovion Pharmaceuticals wykorzystuje AI do odkrywania nowych leków na schizofrenię. SEP-363856 (ulotaront), opracowany z udziałem AI, jest jednym z pierwszych potencjalnych neuroleptyków bez działania dopaminergicznego [64].
- • Woebot Health - opracowała chatbota prowadzącego rozmowy terapeutyczne w nurcie terapii poznawczo-behawioralnej. Jego główne zastosowanie dotyczy depresji i lęku; trwają badania nad wykorzystaniem w schizofrenii [65].
- • Callyope - tworzy systemy monitorujące stan zdrowia pacjenta na podstawie analizy mowy i wzorców językowych, wspierając lekarzy w ocenie nawrotów i odpowiedzi pacjentów na leczenie [66].
- • IBM Watson Health & Mount Sinai - projekt PREDiCTOR, który wykorzystuje AI do obiektywizacji ocen psychiatrycznych poprzez analizę języka, ekspresji twarzy i parametrów behawioralnych. Model przewiduje nawroty i dostarcza rekomendacji terapeutycznych [67].
- • HOPES (Helping Older People Engage with Services) - AI monitoruje aktywność pacjentów za pomocą smartfonów i urządzeń noszonych, umożliwiając wczesną interwencję w przypadku pogorszenia stanu psychicznego [68].
- • XAI-SCHIZ - badanie nad wyjaśnialnością decyzji AI w kontekście chorób psychicznych, w tym schizofrenii. Celem jest zwiększenie skuteczności predykcyjnej i zaufania lekarzy do decyzji algorytmów [69].
- • BioXcel Therapeutics - wykorzystuje platformę AI do opracowania leku Igalmi (BXCL501) w leczeniu epizodów pobudzenia u pacjentów ze schizofrenią [70].
- • Karuna Therapeutics - firma biotechnologiczna rozwijająca nowe terapie mające na celu leczenie schizofrenii [71].

PODSUMOWANIE

Wykorzystanie sztucznej inteligencji w leczeniu schizofrenii to przełomowy krok w kierunku bardziej spersonalizowanej i efektywnej opieki psychiatrycznej. Obszary, w których AI już dziś znajduje zastosowanie obejmują nie tylko

personalizację leczenia farmakologicznego, przewidywanie nawrotów choroby, monitorowanie skuteczności terapii, lecz także i wsparcie psychoterapeutyczne i samoświadomość pacjenta. Konieczne jest jednak spełnienie kilku warunków, aby AI mogła na stałe wpisać się w praktykę psychiatryczną. Należy zapewnić wysoką jakość i standaryzację danych, na których systemy uczące będą bazowały, potrzebne są rygorystyczne badania kliniczne potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo narzędzi AI w praktyce. Kluczowa jest też transparentność algorytmów oraz zapewnienie ich interpretowalności, tak by każdy lekarz mógł łatwo zrozumieć mechanizm działania narzędzi wspomagających podejmowanie decyzji terapeutycznych. Niezbędna jest też adaptacja systemu prawnego i etycznego w celu ochrony prawa pacjenta i odpowiedniego zarządzania danymi wrażliwymi. Wykorzystywanie sztucznej inteligencji w psychiatrii nie jest już koncepcją teoretyczną, lecz realną, coraz szerzej wdrażaną praktyką. AI obejmuje moment od podjęcia diagnozy przez analizę neuroobrazów, języka, przez rekomendacje terapeutyczne, aż po pełną integrację z systemem opieki zdrowotnej. Dzięki sztucznej inteligencji terapie schizofrenii oferują nową jakość w opiece psychiatrycznej. AI umożliwia nisko inwazyjne monitorowanie pacjenta, szybsze reagowanie na zmiany objawowe, personalizację psychoterapii, a także minimalizacji ryzyko błędów i opóźnień w terapii. Sukces wykorzystania sztucznej inteligencji w praktyce zależy w dużej mierze od współpracy interdyscyplinarnej. Integracja wiedzy psychiatrycznej z osiągnięciami informatycznymi, inżynierii i etyki jest kluczem do stworzenia narzędzi, które będą zarówno skuteczne jak i odpowiedzialne. Taka współpraca ekspertów z różnych dziedzin może pomóc stworzyć rozwiązania, które nie tylko poprawią jakość życia pacjentów borykających się ze schizofrenią, ale też zmodernizują cały system opieki psychiatrycznej.

REFERENCJE

1. Sun J, Dong QX, Wang SW, et al. Artificial intelligence in psychiatry research, diagnosis, and therapy. *Asian Journal of Psychiatry*. 2023;87:103705. doi:10.1016/j.ajp.2023.103705
2. Cortes-Briones JA, Tapia-Rivas NI, D'Souza DC, Estevez PA. Going deep into schizophrenia with artificial intelligence. *Schizophrenia Research*. 2022;245:122-140. doi:10.1016/j.schres.2021.05.018
3. Mosquera FEC, Guevara-Montoya MC, Serna-Ramirez V, Liscano Y. Neuroinflammation and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies

- through Psychobiotics, Nanotechnology, and Artificial Intelligence (AI). *JPM*. 2024;14(4):391. doi:10.3390/jpm14040391
4. Jiang S, Jia Q, Peng Z, et al. Can artificial intelligence be the future solution to the enormous challenges and suffering caused by Schizophrenia? *Schizophr*. 2025;11(1). doi:10.1038/s41537-025-00583-4
 5. Baydili İ, Tasci B, Tasci G. Artificial Intelligence in Psychiatry: A Review of Biological and Behavioral Data Analyses. *Diagnostics*. 2025;15(4):434. doi:10.3390/diagnostics15040434
 6. Gashkarimov VR, Sultanova RI, Efremov IS, Asadullin AR. Machine learning techniques in diagnostics and prediction of the clinical features of schizophrenia: a narrative review. *Consortium Psychiatricum*. 2023;4(3):43-53. doi:10.17816/cp11030
 7. Tornero-Costa R, Martinez-Millana A, Azzopardi-Muscat N, Lazeri L, Traver V, Novillo-Ortiz D. Methodological and Quality Flaws in the Use of Artificial Intelligence in Mental Health Research: Systematic Review. *JMIR Ment Health*. 2023;10:e42045. doi:10.2196/42045
 8. Tay JL, Htun KK, Sim K. Prediction of Clinical Outcomes in Psychotic Disorders Using Artificial Intelligence Methods: A Scoping Review. *Brain Sciences*. 2024;14(9):878. doi:10.3390/brainsci14090878
 9. Di Stefano V, D'Angelo M, Monaco F, et al. Decoding Schizophrenia: How AI-Enhanced fMRI Unlocks New Pathways for Precision Psychiatry. *Brain Sciences*. 2024;14(12):1196. doi:10.3390/brainsci14121196
 10. Bi, Y., Abrol, A., Jia, S., Sui, J., & Calhoun, V. D. (2024). Gray matters: ViT-GAN framework for identifying schizophrenia biomarkers linking structural MRI and functional network connectivity. In *NeuroImage* (Vol. 297, p. 120674). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2024.120674>
 11. Zhang, J., Rao, V. M., Tian, Y., Yang, Y., Acosta, N., Wan, Z., Lee, P.-Y., Zhang, C., Kegeles, L. S., Small, S. A., & Guo, J. (2023). Detecting schizophrenia with 3D structural brain MRI using deep learning. In *Scientific Reports* (Vol. 13, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41359-z>

12. McCutcheon, R. A., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia—An Overview. In *JAMA Psychiatry* (Vol. 77, Issue 2, p. 201). American Medical Association (AMA). <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>
13. Voineskos, A. N., Hawco, C., Neufeld, N. H., Turner, J. A., Ameis, S. H., Anticevic, A., Buchanan, R. W., Cadenhead, K., Dazzan, P., Dickie, E. W., Gallucci, J., Lahti, A. C., Malhotra, A. K., Öngür, D., Lencz, T., Sarpal, D. K., & Oliver, L. D. (2024). Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia: current evidence, methodological advances, limitations and future directions. In *World Psychiatry* (Vol. 23, Issue 1, pp. 26–51). Wiley. <https://doi.org/10.1002/wps.21159>
14. Bhattacharya, S., Prusty, S., Pande, S. P., Gulhane, M., Lavate, S. H., Rakesh, N., & Veerasamy, S. (2025). Integration of multimodal imaging data with machine learning for improved diagnosis and prognosis in neuroimaging. In *Frontiers in Human Neuroscience* (Vol. 19). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2025.1552178>
15. Abate, F., Adu-Amankwah, A., Ae-Ngibise, K., Agbokey, F., Agyemang, V., Agyemang, C., Akgun, C., Ametepe, J., Arichi, T., Asante, K., Balaji, S., Baljer, L., Bassar, P., Beauchemin, J., Bennallick, C., Berhane, Y., Boateng-Mensah, Y., Bourke, N., Bradford, L., ... Williams, S. (2024). UNITY: A low-field magnetic resonance neuroimaging initiative to characterize neurodevelopment in low and middle-income settings. In *Developmental Cognitive Neuroscience* (Vol. 69, p. 101397). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2024.101397>
16. Takahashi, S., Sakaguchi, Y., Kouno, N., Takasawa, K., Ishizu, K., Akagi, Y., Aoyama, R., Teraya, N., Bolatkan, A., Shinkai, N., Machino, H., Kobayashi, K., Asada, K., Komatsu, M., Kaneko, S., Sugiyama, M., & Hamamoto, R. (2024). Comparison of Vision Transformers and Convolutional Neural Networks in Medical Image Analysis: A Systematic Review. In *Journal of Medical Systems* (Vol. 48, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s10916-024-02105-8>
17. Chen, Z. S., Kulkarni, P. (Param), Galatzer-Levy, I. R., Bigio, B., Nasca, C., & Zhang, Y. (2022). Modern views of machine learning for precision psychiatry. In *Patterns* (Vol. 3, Issue 11, p. 100602). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.patter.2022.100602>

18. Alves, C. L., Toutain, T. G. L. de O., Porto, J. A. M., Aguiar, P. M. de C., de Sena, E. P., Rodrigues, F. A., Pineda, A. M., & Thielemann, C. (2023). Analysis of functional connectivity using machine learning and deep learning in different data modalities from individuals with schizophrenia. In *Journal of Neural Engineering* (Vol. 20, Issue 5, p. 056025). IOP Publishing. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/acf734>
19. Wu, D., Kang, L., Li, H., Ba, R., Cao, Z., Liu, Q., Tan, Y., Zhang, Q., Li, B., & Yuan, J. (2024). Developing an AI-empowered head-only ultra-high-performance gradient MRI system for high spatiotemporal neuroimaging. In *NeuroImage* (Vol. 290, p. 120553). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2024.120553>
20. Patro, P. S., Goel, T., VaraPrasad, S. A., Tanveer, M., & Murugan, R. (2022). Lightweight 3D Convolutional Neural Network for Schizophrenia diagnosis using MRI Images and Ensemble Bagging Classifier (Version 1). *arXiv*. <https://doi.org/10.48550/ARXIV.2211.02868>
21. Vyškovský, R., Schwarz, D., Churová, V., & Kašpárek, T. (2022). Structural MRI-Based Schizophrenia Classification Using Autoencoders and 3D Convolutional Neural Networks in Combination with Various Pre-Processing Techniques. In *Brain Sciences* (Vol. 12, Issue 5, p. 615). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050615>
22. Więckiewicz G. Artificial intelligence, ChatGPT, and their applications in psychiatry: what should psychiatrists know to stay on track? *Psychiatria Spersonalizowana*. 2025;4(1):10–14. doi:10.5114/psychs.2025.149152
23. Bi, Y., Abrol, A., Fu, Z., & Calhoun, V. (2022). MultiCrossViT: Multimodal Vision Transformer for Schizophrenia Prediction using Structural MRI and Functional Network Connectivity Data (Version 2). *arXiv*. <https://doi.org/10.48550/ARXIV.2211.06726>
24. Bi, Y., Abrol, A., Fu, Z., & Calhoun, V. D. (2024). A multimodal vision transformer for interpretable fusion of functional and structural neuroimaging data. In *Human Brain Mapping* (Vol. 45, Issue 17). Wiley. <https://doi.org/10.1002/hbm.26783>
25. Hudon, A., Beaudoin, M., Phraxayavong, K., Potvin, S., & Dumais, A. (2024). Exploring the Intersection of Schizophrenia, Machine Learning, and Genomics: Scoping Review. In *JMIR Bioinformatics and*

- Biotechnology (Vol. 5, p. e62752). JMIR Publications Inc. <https://doi.org/10.2196/62752>
26. Melo, A., Romão, J., & Duarte, T. (2024). Artificial Intelligence and Schizophrenia: Crossing the Limits of the Human Brain. In *New Approaches to the Management and Diagnosis of Schizophrenia*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1004805>
 27. Trakadis, Y. J., Sardaar, S., Chen, A., Fulginiti, V., & Krishnan, A. (2018). Machine learning in schizophrenia genomics, a case-control study using 5,090 exomes. In *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* (Vol. 180, Issue 2, pp. 103–112). Wiley. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32638>
 28. Owen, M. J., Legge, S. E., Rees, E., Walters, J. T. R., & O'Donovan, M. C. (2023). Genomic findings in schizophrenia and their implications. In *Molecular Psychiatry* (Vol. 28, Issue 9, pp. 3638–3647). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02293-8>
 29. Bracher-Smith, M., Rees, E., Menzies, G., Walters, J. T. R., O'Donovan, M. C., Owen, M. J., Kirov, G., & Escott-Price, V. (2022). Machine learning for prediction of schizophrenia using genetic and demographic factors in the UK biobank. In *Schizophrenia Research* (Vol. 246, pp. 156–164). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.06.006>
 30. Janiec J, Żerdziński K, Łajczak P, Jóźwik K, Trybuś S, Jurek B. Innowacyjne metody AI w psychiatrii: analiza skuteczności i perspektywy rozwoju [Internet].;2024 [cited 2025 Sep 9]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/383875711_INNOWACYJNE_METODY_AI_W_PSYCHIATRII_ANALIZA_SKUTECZNOSCI_I_PERSPEKTYWY_ROZWOJU
 31. Chen, J., Li, X., Calhoun, V. D., Turner, J. A., van Erp, T. G. M., Wang, L., Andreassen, O. A., Agartz, I., Westlye, L. T., Jönsson, E., Ford, J. M., Mathalon, D. H., Macciardi, F., O'Leary, D. S., Liu, J., & Ji, S. (2021). Sparse deep neural networks on imaging genetics for schizophrenia case-control classification. In *Human Brain Mapping* (Vol. 42, Issue 8, pp. 2556–2568). Wiley. <https://doi.org/10.1002/hbm.25387>
 32. Ghosal, S., Chen, Q., Pergola, G., Goldman, A. L., Ulrich, W., Berman, K. F., Blasi, G., Fazio, L., Rampino, A., Bertolino, A., Weinberger, D. R.,

- Mattay, V. S., & Venkataraman, A. (2021). G-MIND: An End-to-End Multimodal Imaging-Genetics Framework for Biomarker Identification and Disease Classification (Version 1). arXiv. <https://doi.org/10.48550/ARXIV.2101.11656>
33. Yamaguchi, H., Hashimoto, Y., Sugihara, G., Miyata, J., Murai, T., Takahashi, H., Honda, M., Hishimoto, A., & Yamashita, Y. (2021). Three-Dimensional Convolutional Autoencoder Extracts Features of Structural Brain Images With a “Diagnostic Label-Free” Approach: Application to Schizophrenia Datasets. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 15). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.652987>
34. Sharma, R., Tripathi, S., & Sekhon, K. K. (2023). Detection of Schizophrenia using Machine Learning. In *2023 3rd International Conference on Advance Computing and Innovative Technologies in Engineering (ICACITE)* (pp. 505–512). 2023 3rd International Conference on Advance Computing and Innovative Technologies in Engineering (ICACITE). IEEE. <https://doi.org/10.1109/icacite57410.2023.10183069>
35. Saha, A., Park, S., Geem, Z. W., & Singh, P. K. (2024). Schizophrenia Detection and Classification: A Systematic Review of the Last Decade. In *Diagnostics* (Vol. 14, Issue 23, p. 2698). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14232698>
36. Chen, Y., Gao, Q., & Wang, X. (2021). Inferential Wasserstein Generative Adversarial Networks. In *Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology* (Vol. 84, Issue 1, pp. 83–113). Oxford University Press (OUP). <https://doi.org/10.1111/rssb.12476>
37. Huang, Q., Qiao, C., Jing, K., Zhu, X., & Ren, K. (2022). Biomarkers identification for Schizophrenia via VAE and GSDAE-based data augmentation. In *Computers in Biology and Medicine* (Vol. 146, p. 105603). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105603>
38. Saadatinia, M., & Salimi-Badr, A. (2024). An Explainable Deep Learning-Based Method for Schizophrenia Diagnosis Using Generative Data-Augmentation. In *IEEE Access* (Vol. 12, pp. 98379–98392). Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE). <https://doi.org/10.1109/access.2024.3428847>

39. Mohanad G. Yaseen, & Saad Abas Abed. (2023). Schizophrenia and the Role of Artificial Intelligence in Detecting and Treating it: Cognitive Frontiers. In *Mesopotamian Journal of Artificial Intelligence in Healthcare* (Vol. 2023, pp. 61–65). Mesopotamian Academic Press. <https://doi.org/10.58496/mjaih/2023/012>
40. Hansen, L., Bernstorff, M., Enevoldsen, K., Kolding, S., Damgaard, J. G., Perfalk, E., Nielbo, K. L., Danielsen, A. A., & Østergaard, S. D. (2024). Predicting diagnostic progression to schizophrenia or bipolar disorder via machine learning applied to electronic health record data. Cold Spring Harbor Laboratory. <https://doi.org/10.1101/2024.07.02.24309828>
41. N, S., & Amsaveni, V. (2024). From Brain Waves to Diagnoses: AI's Role in Schizophrenia Detection. In *2024 1st International Conference on Trends in Engineering Systems and Technologies (ICTEST)* (pp. 1–5). 2024 1st International Conference on Trends in Engineering Systems and Technologies (ICTEST). IEEE. <https://doi.org/10.1109/ictest60614.2024.10576096>
42. Rahul, J., Sharma, D., Sharma, L. D., Nanda, U., & Sarkar, A. K. (2024). A systematic review of EEG based automated schizophrenia classification through machine learning and deep learning. In *Frontiers in Human Neuroscience* (Vol. 18). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1347082>
43. Mandal, M. K., Habel, U., & Gur, R. C. (2023). Facial expression-based indicators of schizophrenia: Evidence from recent research. In *Schizophrenia Research* (Vol. 252, pp. 335–344). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.01.016>
44. Zhu C, Tan Y, Yang S, Miao J, Zhu J, Huang H, et al. Temporal Dynamic Synchronous Functional Brain Network for Schizophrenia Diagnosis and Lateralization Analysis [Internet]. arXiv; 2023. Available from: <https://arxiv.org/abs/2304.01347>
45. Shah, M., Shandilya, A., Patel, K., Mehta, M., Sanghavi, J., & Pandya, A. (2024). Neuropsychological detection and prediction using machine learning algorithms: a comprehensive review. In *Intelligent Medicine* (Vol. 4, Issue 3, pp. 177–187). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.imed.2023.04.003>

46. Kwon, S., Firth, J., Joshi, D., & Torous, J. (2022). Accessibility and availability of smartphone apps for schizophrenia. In *Schizophrenia* (Vol. 8, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00313-0>
47. Yoo, D. W., Woo, H., Nguyen, V. C., Birnbaum, M. L., Kruzan, K. P., Kim, J. G., Abowd, G. D., & De Choudhury, M. (2024). Patient Perspectives on AI-Driven Predictions of Schizophrenia Relapses: Understanding Concerns and Opportunities for Self-Care and Treatment. In *Proceedings of the CHI Conference on Human Factors in Computing Systems* (pp. 1–20). CHI '24: CHI Conference on Human Factors in Computing Systems. ACM. <https://doi.org/10.1145/3613904.3642369>
48. Kalinich, M., Ebrahim, S., Hays, R., Melcher, J., Vaidyam, A., & Torous, J. (2022). Applying machine learning to smartphone based cognitive and sleep assessments in schizophrenia. In *Schizophrenia Research: Cognition* (Vol. 27, p. 100216). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100216>
49. Jean, T., Guay Hottin, R., & Orban, P. (2025). Forecasting mental states in schizophrenia using digital phenotyping data. In D. Al-Jumeily OBE (Ed.), *PLOS Digital Health* (Vol. 4, Issue 2, p. e0000734). Public Library of Science (PLOS). <https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000734>
50. Khalifa, M., & Albadawy, M. (2024). Artificial Intelligence for Clinical Prediction: Exploring Key Domains and Essential Functions. In *Computer Methods and Programs in Biomedicine Update* (Vol. 5, p. 100148). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.cmpbup.2024.100148>
51. Mao, C., Yao, L., & Luo, Y. (2022). MedGCN: Medication recommendation and lab test imputation via graph convolutional networks. In *Journal of Biomedical Informatics* (Vol. 127, p. 104000). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2022.104000>
52. Lehman, A. F., & Steinwachs, D. M. (1998). Patterns of Usual Care for Schizophrenia: Initial Results From the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) Client Survey. In *Schizophrenia Bulletin* (Vol. 24, Issue 1, pp. 11–20). Oxford University Press (OUP). <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033303>

53. Shang, J., Xiao, C., Ma, T., Li, H., & Sun, J. (2019). GAMENet: Graph Augmented MEmory Networks for Recommending Medication Combination. In *Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence* (Vol. 33, Issue 01, pp. 1126–1133). Association for the Advancement of Artificial Intelligence (AAAI). <https://doi.org/10.1609/aaai.v33i01.33011126>
54. Saboori Amleshi, R., Ilaghi, M., Rezaei, M., Zangiabadian, M., Rezazadeh, H., Wegener, G., & Arjmand, S. (2025). Predictive utility of artificial intelligence on schizophrenia treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. In *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* (Vol. 169, p. 105968). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105968>
55. Sharma, C. M., & Chariar, V. M. (2024). Diagnosis of mental disorders using machine learning: Literature review and bibliometric mapping from 2012 to 2023. In *Heliyon* (Vol. 10, Issue 12, p. e32548). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e32548>
56. Smith, K. A., Hardy, A., Vinnikova, A., Blease, C., Milligan, L., Hidalgo-Mazzei, D., Lambe, S., Marzano, L., Uhlhaas, P. J., Ostinelli, E. G., Anmella, G., Zangani, C., Aronica, R., Dwyer, B., Torous, J., & Cipriani, A. (2024). Digital Mental Health for Schizophrenia and Other Severe Mental Illnesses: An International Consensus on Current Challenges and Potential Solutions. In *JMIR Mental Health* (Vol. 11, p. e57155). JMIR Publications Inc. <https://doi.org/10.2196/57155>
57. Mendhi, S., Sawarkar, K., Shete, A., Vinchurkar, K., Mali, S. S., Singh, S., & Nagime, P. V. (2025). Smart healthcare: Artificial intelligences impact on drug development and patient care. In *Intelligent Pharmacy*. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2025.01.003>
58. Shukla M, Seneviratne O. MentalHealthAI: Utilizing Personal Health Device Data to Optimize Psychiatry Treatment. *AMIA Annual Symposium proceedings AMIA Symposium*. 2024;2023:641-652. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38222418/>
59. Beg, M. J., Verma, M., M., V. C. K. M., & Verma, M. K. (2024). Artificial Intelligence for Psychotherapy: A Review of the Current State and Future Directions. In *Indian Journal of Psychological Medicine*. SAGE Publications. <https://doi.org/10.1177/02537176241260819>

60. Lin, B., Cecchi, G., & Bouneffouf, D. (2023). Psychotherapy AI Companion with Reinforcement Learning Recommendations and Interpretable Policy Dynamics (Version 1). arXiv. <https://doi.org/10.48550/ARXIV.2303.09601>
61. Spytka, L. (2025). The use of artificial intelligence in psychotherapy: development of intelligent therapeutic systems. In BMC Psychology (Vol. 13, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1186/s40359-025-02491-9>
62. Alhuwaydi, A. (2024). Exploring the Role of Artificial Intelligence in Mental Healthcare: Current Trends and Future Directions – A Narrative Review for a Comprehensive Insight. In Risk Management and Healthcare Policy: Vol. Volume 17 (pp. 1339–1348). Informa UK Limited. <https://doi.org/10.2147/rmhp.s461562>
63. Hoose, S., & Králiková, K. (2024). Artificial Intelligence in Mental Health Care: Management Implications, Ethical Challenges, and Policy Considerations. In Administrative Sciences (Vol. 14, Issue 9, p. 227). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/admsci14090227>
64. PsychoGenics. Preclinical schizophrenia studies [Internet]. Available from: <https://www.psychogenics.com/solutions/therapeutic-areas/preclinical-mental-illnesses-research/preclinical-schizophrenia-studies/>
65. Woebot Health. Woebot Health - AI-powered mental health platform [Internet]. Available from: <https://woebothealth.com/>
66. Callyope. Callyope - Mental health solutions [Internet]. Available from: <https://callyope.com/>
67. IBM. Watson Health [Internet]. Available from: <https://www.ibm.com/watson-health>
68. HOPES. Schizophrenia research and resources [Internet]. Available from: <https://hopes.org.uk/>
69. Rita F, Santis D, Federica I, Felice I. XAI for Supporting Gait Analysis of Patient with Schizophrenia [Internet]. CEUR Workshop Proceedings; 2025. Available from: <https://ceur-ws.org/Vol-3715/paper1.pdf>. Accessed 2025 Apr 15.

70. BioXcel Therapeutics. BioXcel Therapeutics - Official site [Internet]. Available from: <https://www.bioxceltherapeutics.com/>
71. Karuna Therapeutics. Karuna Pharmaceuticals - Official site [Internet]. Available from: <https://karuna-pharmaceuticals.squarespace.com/>

WIRTUALNA I ROZSZERZONA RZECZYWISTOŚĆ JAKO NOWY WYMIAR TERAPII PSYCHIATRYCZNYCH

**Maria Orzechowska, Antoni Kiszka, Maciej Kaczmarek,
Aleksandra Hakało, Jadwiga Hartman, Kamila Czerkies**

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

Abstrakt: Psychoterapia to jedna z metod wspierających leczenie u pacjentów z chorobami i zaburzeniami psychicznymi. W ciągu ostatnich dziesięciu lat jest coraz częściej wykorzystywana przez specjalistów jako uzupełnienie farmakoterapii. Rozwój technologii wirtualnej augmented reality, i rozszerzonej rzeczywistości otworzył nowe możliwości w obszarze psychiatrii, które mogą wpłynąć na dotychczasowe formy procesu terapeutycznego. Celem pracy jest przedstawienie roli VR i AR w leczeniu zaburzeń psychicznych, ze szczególnym uwzględnieniem terapii opartych na tych technologiach, takich jak ekspozycja na bodźce w kontrolowanym środowisku. Opisano zastosowanie tych technologii w leczeniu zaburzeń lękowych i depresji. Omówiono wyzwania etyczne i techniczne związane z wprowadzaniem VR i AR do codziennej praktyki klinicznej, w tym aspekty bezpieczeństwa, kwestie prywatności pacjentów oraz integracji tych narzędzi z tradycyjnymi metodami leczenia. Wprowadzenie nowych technologii takich jak VR lub AR do praktyki klinicznej może doprowadzić do zmniejszenia stygmatyzacji osób podejmujących terapię psychiatryczną, a ponadto ułatwić dostęp do metod leczenia wykorzystujących psychoterapię.

Słowa kluczowe: psychoterapia, rozszerzona rzeczywistość, wirtualna rzeczywistość

Abstract: Psychotherapy is one of the methods used to support the treatment of patients with mental illnesses and disorders. Over the past decade, specialists have increasingly utilized it to complement pharmacotherapy. The development of virtual reality (VR) and augmented reality (AR) technologies have opened new possibilities in the field of psychiatry, which may impact existing therapeutic processes. This paper aims to present in detail the role of VR and AR in the treatment of mental disorders, with particular emphasis on therapies based on these technologies, such as exposure to stimuli in a controlled environment. Attention was given to the application of these technologies in the treatment of anxiety disorders and depression. The ethical and technical challenges associated with introducing VR and AR into everyday clinical practice are discussed,

including safety concerns, patients' privacy issues, and integrating these tools with traditional treatment methods. The introduction of new technologies, such as VR or AR, into clinical practice could contribute to reducing the stigma associated with the treatment of mental illnesses and facilitate access to treatment methods, including psychotherapy.

Keywords: augmented reality, psychotherapy, virtual reality

WPROWADZENIE

Zaburzenia psychiczne to poważny, globalny problem, który na przestrzeni ostatnich lat coraz bardziej narasta [1]. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) definiuje zaburzenia psychiczne jako wystąpienie istotnej klinicznie nieprawidłowości w percepcji, regulacji emocjonalnej lub zachowaniu jednostki. Według danych z 2019 roku, jedna na osiem osób na świecie cierpi na chorobę psychiczną. Ponadto, duża grupa chorych nie ma możliwości uzyskania efektywnej pomocy w postaci psychoterapii lub terapii skojarzonej [2]. Mediana ilości psychiatrów, psychoterapeutów i innych osób pracujących w sektorze ochrony zdrowia psychicznego wynosi trzynastą część osób na 100 000 na świecie, a wydatki na publiczną ochronę zdrowia globalnie są niskie [3]. Depresja oraz zaburzenia związane z nadużywaniem alkoholu według WHO to najczęściej występujące zaburzenia psychiczne na świecie. Zaburzenia psychiczne i zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych stanowią 31% globalnego obciążenia chorobą (ang. Global Burden of Disease, GBD), które jest miarą stanu zdrowia i obejmuje analizę umieralności, niepełnosprawności i czynników zagrażających zdrowiu [1]. Według danych z 2024 roku zaburzenia psychiczne dotyczą prawie 58 milionów dorosłych na świecie, najczęściej występują w przedziale wiekowym 18-25 lat [4]. Pomimo rosnącej świadomości potrzeby dbania o zdrowie psychiczne w społeczeństwie, wciąż rośnie odsetek osób doświadczających zaburzeń psychicznych [5].

Odpowiedzią na narastający w społeczeństwie problem, jakim są zaburzenia i choroby psychiczne, może się okazać wykorzystanie technologii wirtualnej (ang. Virtual Reality, VR) i rozszerzonej rzeczywistości (ang. Augmented Reality, AR) w praktyce klinicznej. Za pomocą technologii wirtualnej rzeczywistości można tworzyć trudne dla pacjenta scenariusze związane z jego chorobą lub zaburzeniem, w których musi uczestniczyć i przy pomocy metod psychologicznych i psychoterapeutycznych uczyć go radzenia sobie z postawionymi problemami [6]. Wirtualna rzeczywistość pozwala użytkownikowi na doświadczenie w pełni

trójwymiarowego, wygenerowanego obrazu. Może zostać wykorzystana w terapii zaburzeń lękowych, łagodzeniu stresu lub bólu u pacjenta lub wspierać jego rehabilitację. Natomiast AR pozwala na fuzję elementów wirtualnych z rzeczywistością wokół użytkownika, co może być użyteczne między innymi we wspieraniu procesów nauki czy w interaktywnych formach rehabilitacji [7].

WIRTUALNA RZECZYWISTOŚĆ

Wirtualna rzeczywistość to system technologiczny, w którego skład wchodzi komputer generujący trójwymiarowy obraz, urządzenie kontrolujące pozycję użytkownika, konsola umożliwiająca sterowanie obrazem oraz urządzenie HMD (ang. head-mounted display), które bezpośrednio wyświetla wygenerowany obraz. Jest to jeden z możliwych wariantów zestawu, jednak w zależności od zaawansowania sprzętu może on zawierać więcej elementów, które zwiększają możliwości technologii [8].

Zestawy do rzeczywistości wirtualnej są urządzeniami pozwalającymi na doświadczenie obrazu w trzech wymiarach, przy czym obraz jest na bieżąco dostosowywany do ruchów użytkownika i zmienia się natychmiast w odpowiedni sposób. Wyzwaniem stojącym przed urządzeniami wykorzystującymi technologię VR jest przeniesienie ruchu obiektów wokół użytkownika dokładnie taki w sposób, w jaki poruszałyby się w świecie rzeczywistym [9]. Dzięki połączeniu różnych technologii (słuchawki, ekran wyświetlający obraz, kontroler) VR zapewnia w pełni realistyczne doświadczenie. Jednym z najistotniejszych elementów tej technologii, dającej jej przewagę nad innymi rodzajami, jest możliwość interakcji użytkownika z rzeczywistością wygenerowaną [10]. Co ciekawe, ponieważ mózg pacjenta traktuje bodźce wirtualne jako rzeczywiste, mimo że pacjent ma świadomość przebywania w bezpiecznym miejscu, ciało reaguje jakby znajdowało się w sytuacji wygenerowanej. Technologia VR zapewnia różne formy terapii, które mogą zostać wykorzystane w praktyce klinicznej i, podobnie jak terapia konwencjonalna, należy zindywidualizować ją pod potrzeby pacjenta. Jedną z nich jest terapia ekspozycji na bodźce (ang. Virtual Reality exposure therapy, VRET), która polega na wystawieniu pacjenta na sytuacje trudne, na przykład prowokujące lęk, aby mógł nauczyć się radzenia sobie z tego typu wyzwaniami w życiu codziennym. Jest to najczęściej stosowany rodzaj terapii z wykorzystaniem wirtualnej rzeczywistości [10]. VRET może w znaczący sposób obniżyć poziom stresu u pacjentów [11]. Inne metody wykorzystujące VR to terapia oparta na technice mindfulness i techniki relaksacyjne [10]. VR umożliwia skuteczną,

dobrze kontrolowaną i spersonalizowaną terapię, która może być modyfikowana na bieżąco przez terapeutę [12].

Interwencja z użyciem VR są jednym z najbardziej obiecujących technik pomocy pacjentom psychiatrycznym [13]. Niewątpliwą zaletą tej technologii jest możliwość wykorzystania większości dostępnych na rynku telefonów komórkowych w urządzeniach VR, co znacząco może wpłynąć na dostępność tej technologii [14]. Ponadto charakteryzuje się dosyć dużą łatwością dostosowania formy do poszczególnego pacjenta. Jest to też forma bardziej przystępna dla pacjentów - większość użytkowników VR w ramach badań klinicznych określiła tą technologię jako przynosząca radość i rozrywkę i zadeklarowało chęć zastosowania jej w przyszłości [8].

ROZSZERZONA RZECZYWISTOŚCI

Rozszerzona rzeczywistość to technologia podobna do wirtualnej rzeczywistości, oparta na łączeniu świata cyfrowego z światem rzeczywistym. Dzięki zastosowaniu kamery, która generuje obraz trójwymiarowy w czasie rzeczywistym, możliwe jest nałożenie elementów wirtualnych na świat widzialny [10]. W przypadku AR obiecująca wydaje się terapia oparta na ekspozycji (ang. Augmented Reality Exposure Therapy, ARET), która w mniejszym stopniu oddziałuje na pacjenta i może być zastosowana jako alternatywa u osób, u których VRET okazało się nieskuteczne ze względu na zbyt duży poziom negatywnych emocji. Zaletą tej technologii jest mniejsza ilość wymaganego sprzętu oraz mniejsze ryzyko działań niepożądanych niż w przypadku VR. Wiąże się to również z niższymi kosztami [15].

DEPRESJA

Duża depresja charakteryzuje się znacznym obniżeniem nastroju, zmęczeniem, utratą chęci podejmowania działań, a w skrajnych przypadkach zaniedbywaniem podstawowych czynności, takich jak jedzenie [16]. Współwystępowanie choroby somatycznej może być czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń depresyjnych, zwiększając ryzyko zachorowania nawet o 50% [17, 18]. Czynniki socjodemograficzne wiążące się z występowaniem depresji to płeć żeńska oraz stan cywilny po rozwodzie lub w separacji [18].

Epidemiologia

Według danych z 2019 roku, 280 milionów osób na całym świecie chorowało na depresję [1]. Duże zaburzenia depresyjne występują w populacji światowej często, a w związku z ciężkością i przewlekłością przebiegu, mogą przyczyniać się do występowania pewnego stopnia niepełnosprawności u osób cierpiących na ten rodzaj zaburzeń [19]. Szacuje się, że ponad 16% dorosłych doświadczy objawów depresji w ciągu życia [20]. Według danych z 2022 roku, częstość występowania depresji na świecie to ponad 27% [21]. Występowanie dużych zaburzeń depresyjnych silniej obciąża publiczny sektor ochrony zdrowia niż występowanie choroby wieńcowej lub cukrzycy [18].

Etiopatogeneza

Uznaje się, że przyczyną występowania dużych zaburzeń depresyjnych są zarówno czynniki fizyczne, jak i psychiczne, jednak ich dokładna patogeneza nie jest wciąż poznana [18]. Podejrzewa się, że czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę w rozwoju zaburzeń depresyjnych [22]. Istnieją przypuszczenia, że powszechny dostęp do ekranów emitujących niebieskie światło oraz nadmierne spędzanie czasu na przeglądaniu mediów społecznościowych mogą przyczyniać się do występowania obniżonego nastroju [12].

Istnieje wiele hipotez, próbujących wyjaśnić patogenезę zaburzeń depresyjnych. Dotyczą między innymi poziomu stresu - wysoki poziom, na przykład związany z przełomowym wydarzeniem w życiu, może prowadzić do rozwoju depresji, częściowo poprzez rozregulowanie osi podwzgórza, przysadki i nadnerczy, która z kolei może prowadzić do zmniejszenia objętości hipokampa [13, 16]. Z kolei obniżenie poziomu noradrenaliny, serotoniny spowodowane stresem może mieć konsekwencje w postaci obniżenia nastroju, smutku oraz braku motywacji [13].

Poziomy prozapalnych i przeciwzapalnych cytokin są związane z przebiegiem i ciężkością depresji i mogą mieć związek z jej etiopatogenezą. W przebiegu depresji występują istotne klinicznie zmiany poziomu cytokin takich jak interleukina 1 β , interleukina 2, interleukina 4 czy interleukina 8. Podniesienie poziomu cytokin przeciwzapalnych jest korzystnym czynnikiem prognostycznym, dlatego kontrola ich poziomu może zostać wykorzystana w terapii zaburzeń depresyjnych [16, 21].

Farmakoterapia

Lekami przeciwdepresyjnymi pierwszego wyboru są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) między innymi fluoksetyna, fluwoksamina czy sertralina, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. selective noradrenaline reuptake inhibitor, SNRI) w tym wenlafaksyna lub duloksetyna, a także leki z grupy SARI (ang. Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor) lub NDRI (ang. Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitor). Lekami drugiego wyboru są trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD), które charakteryzują się wysoką skutecznością, jednak z uwagi na działania niepożądane, które mogą wywoływać, nie są stosowane jako leki pierwszego wyboru. Do TLPD należy klomipramina i amitryptylina. Kolejną grupą leków drugiego rzutu w leczeniu depresji są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny, między innymi reboksetyna. W kwestii objawów ubocznych, za najbezpieczniejsze uznaje się leki z grupy SSRI.

Edukacja pacjenta jest bardzo istotnym elementem farmakoterapii. Wywiad z pacjentem, jego choroby współistniejące może wpływać na dobór leku. Z kolei poziom współpracy z pacjentem może mieć wpływ na skuteczność terapii [23].

Niestety efekty farmakoterapii w przypadku wyżej wymienionych leków występują zwykle po okresie dłuższym niż tydzień lub nawet dwa tygodnie, co wskazuje na potrzebę znalezienia nowych technik terapii, zwiększający komfort życia pacjentów.

Psychoterapia

W depresji o łagodnym nasileniu może wystarczyć zapewnienie pacjentowi wsparcia społecznego i dostępu do psychoterapii - głównym nurtem psychoterapii wykorzystywanym w leczeniu depresji jest terapia poznawczo-behawioralna (ang. cognitive-behavioral therapy, CBT). Jednak na każdym poziomie zaawansowania zaburzeń depresyjnych psychoterapia jest ważną częścią sukcesu terapeutycznego (w tym ograniczenia ryzyka nawrotu), szczególnie w połączeniu z farmakoterapią [23]. Inne nurty mające zastosowanie w leczeniu zaburzeń depresyjnych to: psychodynamiczny, poznawczy, interpersonalny [16]. Co ciekawe, zastosowanie psychoterapii u pacjentów depresyjnych, u których współwystępuje choroba somatyczna może przynieść istotne korzyści - poprawę stanu ogólnego pacjenta [17].

Obecne metody leczenia nie są w stanie pomóc kompleksowo niektórym grupom pacjentów, dlatego potrzebne są nowe techniki leczenia, które będą odpowiedziały na potrzeby takich osób [19].

Wykorzystanie technologii VR i AR w leczeniu depresji

Zastosowanie technologii wirtualnej rzeczywistości może w znaczny sposób poprawiać nastrój, obniżając poziom lęku, smutku, bólu czy zmęczenia, a także bezpośrednio zmniejszać objawy depresji i poprawiać ogólne samopoczucie [8, 11]. Dzięki zastosowaniu terapii opartych na symulacjach lub interaktywnych formach angażowania pacjenta można skutecznie zmniejszyć jego objawy depresji [10]. Innym sposobem może być ekspozycja pacjenta na pozytywne bodźce, wywołująca w naturalny sposób korzystne dla pacjenta emocje i poprzez to zwiększenie produkcji dopaminy i serotoniny - przykładem może być zastosowanie projekcji VR spaceru przez las w grupie seniorów, którzy ze względu na ograniczenie ruchomości związane z wiekiem nie mogliby doświadczyć tego bezpośrednio. Ekspozycja na relaksujące filmy VR może zmniejszyć poziom apatii i poprawić ogólną ekspresję pacjenta [13]. Inną formą zastosowania technologii VR w leczeniu depresji może być uaktywnienie pacjenta tworząc scenariusze wymagające zaangażowania i zachęcające do eksploracji, na przykład w postaci terapii opartych na symulacjach, a także aktywizowania pacjenta za pomocą gier wykorzystujących VR [14]. Wirtualna rzeczywistość może przyczynić się do zmniejszenia ciężkości przebiegu zaburzeń depresyjnych [5].

ZABURZENIA LĘKOWE

Zaburzenia lękowe charakteryzują się występowaniem uczucia lęku ciągle lub okresowo z różnym nasileniem, co może uniemożliwić normalne funkcjonowanie w społeczeństwie. Psychiczny stres jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia tych zaburzeń [24]. Innymi czynnikami ryzyka jest płeć żeńska i występowanie zaburzeń lękowych u innych członków rodziny [25].

Epidemiologia

Według danych z 2019 roku, 301 milionów osób na całym świecie cierpi na zaburzenia lękowe [1]. Zaburzenia lękowe mogą przyczyniać się do nawet 42 milionów przypadków stwierdzenia pewnego stopnia niepełnosprawności na

świecie [26]. Szacuje się, że w ciągu życia doświadczy ich około 6% populacji [27]. Najczęstszą występującą postacią są zaburzenia lękowe uogólnione, które dotyczą nawet 6% populacji i częściej dotyczą kobiet [28].

Etiopatogeneza

Pomimo powszechności występowania zaburzeń lękowych, patogeneza tego schorzenia jest bardzo słabo poznana. Istnieją doniesienia, że zwiększenie objętości istoty szarej w obrębie ciała migdałowatego i zmniejszenie objętości hipokampa mogą mieć związek z rozwojem zaburzeń lękowych [27]. Znacząca rolę może odgrywać także dysregulacja w funkcjonowaniu łuku podwzgórze-przysadka-nadnercza, która może wynikać z między innymi z wysokiego poziomu stresu [25].

Farmakoterapia

Lekami pierwszego wyboru w terapii uogólnionych zaburzeń lękowych są SSRI, między innymi escitalopram, i SNRI. Zastosowanie znajdują również anksjolityki, takie jak benzodiazepiny [24, 29, 30]. Niestety, efekty leczenia występują zwykle po dłuższym czasie, a ponadto duża ilość pacjentów doświadcza oporności na leczenie pierwszego rzutu lub działań niepożądanych terapii [27].

Psychoterapia

Uogólnione zaburzenia lękowe są jednym z najczęstszych zaburzeń psychicznych występujących u dorosłych, dlatego świadomość prawidłowego leczenia jest bardzo istotna. Psychoterapia jest częścią rekomendowanego postępowania w przypadku tych zaburzeń i zdaje się odgrywać bardzo istotną rolę. Nurtem psychoterapii zalecanym w terapii zaburzeń lękowych jest nurt poznawczo-behawioralny. Korzystne może być połączenie CBT z technikami relaksacji, między innymi sesjami medytacji lub zastosowaniem strategii mindfulness [21].

Wykorzystanie technologii VR i AR w leczeniu zaburzeń lękowych

Jednym z najbardziej obiecujących rodzajów techniki wirtualnej rzeczywistości w zakresie leczenia zaburzeń lękowych jest terapia ekspozycji na bodźce. Podobnie jak w klasycznej wersji tej terapii, w trakcie sesji VRET pacjent jest

postawiony w sytuacji wywołującej lęk i poprzez habituację można uzyskać poprawę stanu i zmniejszenie lęku. Ponadto zastosowanie technologii VR pozwala na bezpieczne tworzenie scenariuszy, które w realnym życiu nie byłyby możliwe do przeprowadzenia w etyczny sposób, umożliwia także psychoedukację pacjentów w bardziej przystępny sposób [8, 14]. Możliwe jest również uczenie radzenia sobie z trudnymi sytuacjami poprzez terapię opartą na symulacji, gdzie pacjent znajduje się w bezpiecznym środowisku - uzyskuje możliwość doświadczania i przerabiania różnych scenariuszy, bez ryzyka konsekwencji podejmowanych decyzji, co może pomóc w racjonalizacji lęku i ostatecznie w zmniejszeniu jego poziomu [10].

Obecnie najczęściej wykorzystywane jest stosowanie relaksacji opartych na technologii VR [14]. Praktycznym przykładem zastosowania technologii VR w redukcji lęku jest użycie jej u dzieci przyjętych na oddział w celu przeprowadzenia planowych operacji - zapewnienie możliwości zagrania w grę z użyciem wirtualnej rzeczywistości umożliwiło znaczące obniżenie poziomu lęku u małych pacjentów [8].

SKOJARZENIE TERAPII KONWENCJONALNYCH Z NOWOCZESNYMI METODAMI AR ORAZ VR

Skojarzenie terapii opartej na technice mindfulness (ang. mindfulness-based therapy, MBT) z projekcją relaksujących obrazów za pomocą urządzeń VR w terapii uogólnionych zaburzeń lękowych wydaje się przynosić obiecujące efekty w postaci redukcji lęku. Istnieją doniesienia, że istotne korzyści może przynieść również skojarzenie technologii VR i AR z psychoterapią, szczególnie nurtem poznawczo-behawioralnym - wyjątkowo korzystne wydaje się połączenie VRET lub ARET z strategią pracy nad negatywnymi zachowaniami i wzorcami, która jest celem CBT [10, 14]. W leczeniu zaburzeń lękowych połączenie VRET lub ARET z technikami relaksacji, ćwiczeniami oddechowymi lub treningami uważności przynosi poprawę stanu pacjenta [12].

W świetle obecnie dostępnych badań naukowych i danych, technologie wirtualnej i rozszerzonej rzeczywistości wydają się przynosić lepsze skutki w skojarzeniu jako forma uzupełniająca konwencjonalną terapię, zamiast zastępująca ją. Terapie z zastosowaniem VR mogą być również alternatywną dla pacjentów opornych na konwencjonalne metody leczenia - problem ten w kontekście farmakoterapii może dotyczyć nawet 60% pacjentów [5, 31].

WYZWANIA ZWIĄZANE Z WPROWADZANIEM TECHNOLOGII VR I AR DO PRAKTYKI KLINICZNEJ

Aspekty bezpieczeństwa i prywatności pacjentów

Wirtualna i rozszerzona rzeczywistość jest coraz częściej wykorzystywana w terapii pacjentów psychiatrycznych. Mimo wielu pozytywnych efektów, jakie przynosi jej zastosowanie, budzi też ono pewne wątpliwości co do bezpieczeństwa pacjentów i prywatności ich danych. Interaktywne scenariusze wirtualnej rzeczywistości związane z odtwarzaniem traumatycznych przeżyć lub eksponujące pacjenta na lęk, wiążą się z ryzykiem wywołania nadmiernej, szkodliwej reakcji, mogącej się objawiać między innymi jako zespół stresu pourazowego (PTSD). Potrzeba również więcej badań co do długoterminowych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem technologii VR i AR [32]. Kolejnym aspektem jest gromadzenie danych pacjentów przez systemy urządzeń - takich jak dane biometryczne i behawioralne, czy odpowiedź na leczenie - ich ujawnienie może wiązać się z przykrymi dla pacjenta konsekwencjami [33]. Ważną częścią procesu diagnostycznego jest świadoma zgoda pacjenta, w tym zgoda na gromadzenie danych - istotne jest przekazanie tych informacji w jasny i przystępny dla pacjenta sposób. Jednym z największych zagrożeń jest wyciek poufnym zdaniem i użycie ich przez niepowołane do tego osoby w nieodpowiedni sposób [32, 34].

Dostępność

Ze względu na stosunkowo wysokie koszty urządzeń VR, dostęp do nich może być ograniczony zależnie od możliwości finansowych jednostki medycznej. Jednak zwiększająca się popularność tych rozwiązań nie tylko w psychiatrii, ale również w innym dziedzinach, wpływa na zmniejszenie tych kosztów. Częściowym rozwiązaniem może się okazać dofinansowywanie zakupu tych technologii dla placówek medycznych przez rząd [5].

Efekty uboczne

Część pacjentów w trakcie korzystania z urządzeń VR może doświadczyć działań niepożądanych, nazywanych chorobą cybernetyczną [7]. Objawy przypominają chorobę lokomocyjną - charakteryzują się zawrotami i bólem głowy czy

nudnościami [11]. Inne objawy uboczne, które mogą wystąpić to między innymi problemy ze wzrokiem (krótkowzroczność ze względu na niewielką odległość oka od ekranu), uszkodzenia słuchu lub urojenia [35]. Ze względu na ryzyko wystąpienia wymienionych wyżej działań niepożądanych oraz ryzyko pojawienia się nowych, wprowadzenie technologii VR do praktyki klinicznej na szeroką skalę może okazać się wymagające, ze względu na konieczność optymalizacji czasu używania urządzeń, rodzaju stosowanej terapii oraz rodzaju stosowanego oprogramowania [7]. Jednakże są już doniesienia o systemach, które zachowują wysoką skuteczność, bezpieczeństwo i prywatność danych, jednocześnie nie wywołują choroby cybernetycznej [35].

PODSUMOWANIE

Zaburzenia psychiczne, takie jak depresja czy zaburzenia lękowe, są stanami poważnymi, mogącymi rzutować na wiele aspektów życia chorego. Nie powinny być lekceważone, gdyż może to skutkować groźnymi powikłaniami. W obliczu problemu, jakim jest niewydolny sektor ochrony zdrowia psychicznego, wykorzystanie nowych technologii w celu pomocy pacjentom psychiatrycznym może okazać się niezwykle przydatne i podnieść komfort życia pacjentów, odciążając przy tym częściowo system. Terapie z wykorzystaniem technologii VR i AR są bardzo obiecującą ścieżką, zarówno w postaci wspomagania konwencjonalnych metod, takich jak psychoterapia i farmakoterapia, jak i jako samodzielne metody w niektórych przypadkach.

REFERENCJE

1. WHO, Department of Mental Health and Substance Abuse in collaboration with the Victorian Health Promotion Foundation and The University of Melbourne. Promoting mental health: concepts: Emerging evidence, practice: A Report of the World Health Organization. 2004.
2. WHO. Mental disorders. World Health Organization. Published June 8, 2022. Accessed April 12, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
3. Mental health atlas 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

4. Mental Health Statistics [2024]. University of St. Augustine for Health Sciences. Published January 3, 2024. Accessed April 12, 2025.
5. <https://www.usa.edu/blog/mental-health-statistics/>
6. Cieřlik B, Mazurek J, Rutkowski S, Kiper P, Tuolla A, Szczepańska-Gieracha J. Virtual reality in psychiatric disorders: A systematic review of reviews. *Complement Ther Med*. 2020;52:102480. doi:10.1016/j.ctim.2020.102480
7. Freeman D, Reeve S, Robinson A, et al. Virtual reality in the assessment, understanding, and treatment of mental health disorders. *Psychol Med*. 2017;47(14):2393-2400. doi:10.1017/S003329171700040X
8. Bruno RR, Wolff G, Wernly B, et al. Virtual and augmented reality in critical care medicine: the patient's, clinician's, and researcher's perspective. *Crit Care*. 2022;26(1):326. doi:10.1186/s13054-022-04202-x
9. Ioannou A, Papastavrou E, Avraamides MN, Charalambous A. Virtual Reality and Symptoms Management of Anxiety, Depression, Fatigue, and Pain: A Systematic Review. *SAGE Open Nurs*. 2020;6:2377960820936163. doi:10.1177/2377960820936163
10. Keonhee P, Seongah C. Let's guide a smart interface for VR HMD and leap motion. *Association for Computing Machinery*. 2018;(103):1–2. doi: 10.1145/3281505.3283388
11. Jingili N, Oyelere SS, Ojwang F, Agbo FJ, Nyström MBT. Virtual Reality for Addressing Depression and Anxiety: A Bibliometric Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(9):5621. doi:10.3390/ijerph20095621
12. Hawajri O, Lindberg J, Suominen S. Virtual Reality Exposure Therapy as a Treatment Method Against Anxiety Disorders and Depression-A Structured Literature Review. *Issues Ment Health Nurs*. 2023;44(4):245-269. doi:10.1080/01612840.2023.2190051
13. Li L, Zhang Q, Zhu L, et al. Screen time and depression risk: A meta-analysis of cohort studies. *Front Psychiatry*. 2022;13:1058572. doi:10.3389/fpsy.2022.1058572
14. Zhai K, Dilawar A, Yousef MS, Holroyd S, El-Hammali H, Abdelmonem M. Virtual Reality Therapy for Depression and Mood in Long-Term Care Facilities. *Geriatrics (Basel)*. 2021;6(2):58. doi:10.3390/geriatrics6020058

15. Wiebe A, Kannen K, Selaskowski B, et al. Virtual reality in the diagnostic and therapy for mental disorders: A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2022;98:102213. doi:10.1016/j.cpr.2022.102213
16. Suso-Ribera C, Fernández-Álvarez J, García-Palacios A, et al. Virtual Reality, Augmented Reality, and In Vivo Exposure Therapy: A Preliminary Comparison of Treatment Efficacy in Small Animal Phobia. *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* 2019;22(1):31-38. doi:10.1089/cyber.2017.0672
17. Cui L, Li S, Wang S, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):30. doi:10.1038/s41392-024-01738-y
18. Dudek D, Siwek M. Depression in medical illness. *Medica.* 2007;4(1):17-24
19. Gutiérrez-Rojas L, Porras-Segovia A, Dunne H, Andrade-González N, Cervilla JA. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Braz J Psychiatry.* 2020;42(6):657-672. doi:10.1590/1516-4446-2020-0650
20. Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, et al. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutritional Neuroscience.* 2016;20(3):161–171. doi: 10.1179/1476830515Y.0000000043
21. Avenevoli S, Swendsen J, He JP, Burstein M, Merikangas KR. Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: prevalence, correlates, and treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54(1):37-44.e2. doi:10.1016/j.jaac.2014.10.010
22. Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, Klein M. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation?. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):578. doi:10.3390/ijms24010578
23. Papola D, Miguel C, Mazzaglia M, et al. Psychotherapies for Generalized Anxiety Disorder in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials [published correction appears in *JAMA Psychiatry.* 2024 Mar 1;81(3):320. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.5480.]. *JAMA Psychiatry.* 2024;81(3):250-259. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.3971
24. Samochowiec J, Dudek D, Kucharska Mazur J, et al. Pharmacological treatment of a depressive episode and recurrent depressive disorder – guidelines of the Polish Psychiatric Association and the National

- Consultant for Adult Psychiatry. *Psychiatria Polska*. 2021;55(2):235-259. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/132496
25. Koskinen MK, Hovatta I. Genetic insights into the neurobiology of anxiety. *Trends Neurosci*. 2023;46(4):318-331. doi:10.1016/j.tins.2023.01.007
 26. Craske MG, Stein MB, Eley TC, et al. Anxiety disorders [published correction appears in *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Dec 14;3:17100. doi: 10.1038/nrdp.2017.100.]. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17024. doi:10.1038/nrdp.2017.24
 27. IHME. GBD Results. Accessed April 12, 2025. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
 28. Maron E, Nutt D. Biological markers of generalized anxiety disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):147-158. doi:10.31887/DCNS.2017.19.2/dnutt
 29. Jarema M, Rabe-Jabłońska J. *Psychiatria, podręcznik dla studentów medycyny*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011.
 30. Murawiec S, Olejnik N, Kudlik A. Pharmacotherapy of anxiety disorders: which substances are declared as first choice treatment options by Polish psychiatrists?. *Psychiatria Spersonalizowana*. 2023; 2(1): 7–15
 31. Strawn JR, Geraciotti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1057-1070. doi:10.1080/14656566.2018.1491966
 32. Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):58-72. doi:10.1038/s41380-021-01200-3
 33. Riva G, Wiederhold BK, Mantovani F. Neuroscience of Virtual Reality: From Virtual Exposure to Embodied Medicine. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2019;22(1):82-96. doi:10.1089/cyber.2017.29099.gri
 34. Lake K, Mc Kittrick A, Desselle M, et al. Cybersecurity and Privacy Issues in Extended Reality Health Care Applications: Scoping Review. *JMIR XR Spatial Comput* 2024;1:e59409. doi: 10.2196/59409

35. Kim Y. Virtual Reality Data and Its Privacy Regulatory Challenges: A Call to Move Beyond Text-Based Informed Consent. *California Law Review*. 2022;110(1):225. doi: 10.15779/Z380Z70X6P
36. Sokołowska, B. Impact of Virtual Reality Cognitive and Motor Exercises on Brain Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(5):4150. doi:10.3390/ijerph20054150

ROLA ELEKTROWSTRZĄSÓW W LECZENIU DEPRESJI LEKOOPORNEJ

**Kamila Czerkies¹, Aleksandra Hakało², Jadwiga Hartman³,
Maciej Kaczmarek⁴, Maria Orzechowska⁵, Antoni Kiszka⁶**

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

Abstrakt: Elektrowstrząsy (EW) pozostają jedną z najskuteczniejszych metod leczenia depresji lekoopornej, z wysokimi wskaźnikami remisji sięgającymi 50% i są uznawane za względnie bezpieczną terapię. W przeciwieństwie do tradycyjnych terapii farmakologicznych, elektrowstrząsy zapewniają szybkie efekty terapeutyczne, co jest szczególnie istotne w przypadkach depresji o nasilonych objawach, w których leczenie farmakologiczne zawodzi. Mimo licznych badań potwierdzających skuteczność EW w leczeniu depresji, ich zastosowanie w Polsce pozostaje ograniczone, co może wynikać z negatywnego postrzegania tej metody, wzmocnionego przez filmy i nieprawdziwe informacje o poważnych efektach ubocznych. Rzeczywiście, terapia elektrowstrząsowa wiąże się z ryzykiem wystąpienia łagodnych objawów niepożądanych, takich jak zaburzenia pamięci, bóle głowy, nudności, czy krótkotrwałe zaburzenia świadomości. Z uwagi na nowoczesne technologie (np. impulsy szpillkowe), EW stało się bezpieczniejsze i skuteczniejsze. Zgodnie z zaleceniami American Psychiatric Association (APA), elektrowstrząsy powinny być stosowane w pierwszej kolejności u pacjentów z ciężką depresją lekooporną oraz w przypadkach, gdzie wymagane jest szybkie działanie terapeutyczne. Choć wprowadzenie nowych metod neurostymulacji, takich jak przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS) czy stymulacja nerwu błędnego (VNS), stanowi alternatywę, EW wciąż przewyższa te techniki pod względem skuteczności w leczeniu dużej depresji. Terapia elektrowstrząsowa pozostaje niezastąpiona w przypadku lekoopornych depresji jednobiegunowych oraz w sytuacjach, gdy inne metody leczenia zawodzą, co czyni ją fundamentalnym narzędziem w psychiatrii.

Słowa kluczowe: elektrowstrząsy, depresja lekooporna, leczenie depresji

Abstract: Electroconvulsive therapy (ECT) remains one of the most effective treatments for treatment-resistant depression, with high remission rates reaching up to 50%, and is considered a relatively safe therapy. Unlike traditional pharmacological treatments, ECT provides rapid therapeutic effects, which is particularly important in cases of depression with severe symptoms, where pharmacological treatment fails. Despite numerous studies confirming the effectiveness of ECT in treating depression, its use in Poland remains limited, which may be due to the negative perception of this method, reinforced by films and false information about severe side

effects. Indeed, electroconvulsive therapy is associated with the risk of mild side effects, such as memory disturbances, headaches, nausea, or short-term disturbances of consciousness. Due to modern technologies (e.g., spike impulses), ECT has become safer and more effective. According to the guidelines of the American Psychiatric Association (APA), electroconvulsive therapy should be used primarily in patients with severe treatment-resistant depression and in cases requiring rapid therapeutic action. Although the introduction of new neurostimulation methods, such as transcranial magnetic stimulation (rTMS) or vagus nerve stimulation (VNS), provides alternatives, ECT still surpasses these techniques in terms of effectiveness in treating major depression. Electroconvulsive therapy remains indispensable in cases of treatment-resistant unipolar depression and when other treatment methods fail, making it a fundamental tool in psychiatry.

Keywords: Electroconvulsive therapy, treatment-resistant depression, depression treatment

WPROWADZENIE

Zdaniem wielu specjalistów, podstawową formą leczenia depresji pozostaje farmakoterapia. Mimo to trwają nieustanne poszukiwania alternatywnych metod terapeutycznych, co związane jest z częstym zjawiskiem oporności na leki. Szacuje się, że od 30 do 40% pacjentów nie reaguje w ogóle lub odpowiada niewystarczająco na pierwszą próbę leczenia farmakologicznego. [2,6] O depresji lekoopornej mówimy wówczas, gdy dwie kolejne terapie lekowe – wykorzystujące preparaty z różnych grup o potwierdzonym działaniu przeciwdepresyjnym, stosowane w odpowiednich dawkach i przez zalecany czas – nie przynoszą poprawy stanu psychicznego pacjenta. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi, najbardziej efektywną metodą leczenia depresji odpornej na leczenie farmakologiczne jest terapia elektrowstrząsowa (EW). [1,16] Stosowanie elektrowstrząsów (inaczej ECT – electroconvulsivetherapy) to jedna z najstarszych metod leczenia stosowanych w psychiatrii. Po raz pierwszy zabieg ten przeprowadzono w 1938 roku u osoby z zaburzeniami psychicznymi. Wysoka skuteczność tej terapii oraz jej bezpieczeństwo sprawiają, że jest ona rekomendowana pacjentom z ciężką depresją. Terapia ta nie tylko przynosi poprawę, ale także znacząco wpływa na poprawę jakości życia i łagodzenie długofalowych skutków choroby. [3,6] Zabieg EW polega na przezczaszkowej stymulacji mózgu za pomocą impulsów elektrycznych. Aby osiągnąć efekt terapeutyczny, konieczne jest pobudzenie wystarczającej liczby neuronów, co prowadzi do uogólnionego napadu aktywności bioelektrycznej mózgu. [7] Wprowadzenie nowych leków – takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI), czy inhibitory wychwyty noradrenaliny (NRI) – a także nowoczesnych i bezpieczniejszych neuroleptyków, miało stanowić przełom w leczeniu

depresji opornej i ciężkich zaburzeń psychotycznych. Jednak wyniki badań z ostatnich lat, w tym duże badanie STAR-D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), pokazały, że te oczekiwania nie zostały w pełni spełnione. EW pozostaje nadal najskuteczniejszym sposobem terapii depresji lekoopornej, osiągając wskaźniki remisji na poziomie około 50%. [24] Celem tej pracy jest ukazanie jak dużą rolę odrywa terapia elektrowstrząsowa w leczeniu depresji, gdy droga leczenia farmakologicznego nie przynosi pożądanych rezultatów. Istotne jest również zwiększenie świadomości ludzi na temat przedstawionej procedury medycznej i obalenie mitów i nieuzasadnionych przekonań związanych z EW.

LECZENIE DEPRESJI LEKOOPORNEJ ELEKTROWSTRZĄSAMI

W przypadku każdej interwencji medycznej, w tym także terapii elektrowstrząsowej (EW) – niezbędne jest uzyskanie świadomej zgody pacjenta na proponowane leczenie.[18] Terapia elektrowstrząsowa polega na przepuszczeniu przez mózg pacjenta zmiennego prądu elektrycznego. Efekty terapeutyczne pojawiają się dopiero po serii zabiegów wywołujących drgawki, które skutkują silnym pobudzeniem mózgu i generowaniem uogólnionej aktywności napadowej. Skuteczność tej metody może być związana z oddziaływaniem na systemy neuroprzekątnikowe – zarówno te, których funkcjonowanie jest zaburzone w przebiegu choroby, jak i te, które działają prawidłowo. Dzięki temu istnieje duże prawdopodobieństwo, że stymulacja obejmie struktury odpowiadające za rozwój objawów chorobowych. Jednak to, co stanowi o sile EW, może jednocześnie być jej słabością. Zabieg wpływa bowiem również na te części układu nerwowego, które nie są bezpośrednio związane z chorobą. Ta niespecyficzność może prowadzić do takich skutków ubocznych jak zaburzenia pamięci. Aby zapewnić maksymalne bezpieczeństwo pacjenta i zminimalizować ryzyko dawniej obserwowanych powikłań, zabiegi EW przeprowadza się obecnie w znieczuleniu ogólnym. Warunek ten sprawia, że terapia musi być realizowana w warunkach szpitalnych. Rozwój technologii doprowadził do zastosowania nowoczesnych urządzeń, które zamiast klasycznego prądu sinusoidalnego – związanego z większym ryzykiem działań niepożądanych, takich jak zaburzenia funkcji poznawczych czy potencjalne działanie neurotoksyczne – wykorzystują prąd o impulsach prostokątnych lub wąskie impulsy szpilkowe. Zmiany te sprawiły, że współczesna EW jest bezpieczniejsza i skuteczniejsza. Mimo to niektórzy badacze sugerują, że starsze metody mogły cechować się większą efektywnością terapeutyczną. [15] Obecnie skuteczność EW jest dobrze udokumentowana, zwłaszcza w leczeniu

ciężkich epizodów depresyjnych. Niektóre z badań dotyczących długoterminowego efektu przeciwdepresyjnego potwierdzają jego utrzymywanie się, szczególnie przy zastosowaniu tzw. zabiegów przypominających.[9,19]

JAK DAWNIEJ WYGLĄDAŁA TERAPIA ELEKTROWSTRZĄSOWA?

Elektrowstrząsy stanowią jedną z najdłużej stosowanych metod terapeutycznych – nie tylko w obrębie psychiatrii, ale szerzej – w historii medycyny. Przed erą leków psychotropowych, które zaczęto szerzej wykorzystywać dopiero w drugiej połowie XX wieku, leczenie za pomocą EW było podstawową, pierwszoplanową formą terapii w przypadku wielu chorób oraz zaburzeń psychicznych. [12] Początki nowoczesnego wykorzystania impulsów elektrycznych do wywołania kontrolowanego napadu padaczkowego datuje się na 1938 rok, kiedy to Bini i Cerletti po raz pierwszy przeprowadzili zabieg elektrowstrząsowy u pacjenta z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej. [1,13, 26] Przez następne dekady metoda ta była powszechnie stosowana, mimo że towarzyszyło jej sporo działań niepożądanych i powikłań występujących w okresie okołoperacyjnym. Brak zastosowania środków zwiotczających mięśnie podczas procedury skutkowało często urazami, takimi jak zwichnięcia stawów żuchwowych, przygryzienia języka, złamania kompresyjne kręgów, a nawet złamania kości długich. [13] Sytuacja uległa znaczącej poprawie w zakresie bezpieczeństwa zabiegów EW wraz z wprowadzeniem do praktyki klinicznej kurary, a następnie jej syntetycznych odpowiedników (np. sukcyńlocholinę), skopolaminy (z czasem zastąpionej atropiną) oraz szybko działających barbituranów, takich jak tiobarbital. Te środki farmakologiczne umożliwiły przeprowadzanie modyfikowanych zabiegów elektrowstrząsowych. Skopolamina pozwalała opanować objawy autonomiczne wynikające z nadmiernej aktywacji nerwu błędnego. Z kolei środki zwiotczające wyeliminowały wcześniejsze, poważne komplikacje, jak złamania kości czy kręgów. Barbiturany natomiast znacząco podniosły komfort pacjenta – dzięki nim osoba poddawana zabiegowi nie doświadczała już przytomnie paraliżu mięśni wywołanego przez kurarę, ponieważ traciła przytomność jeszcze przed rozpoczęciem właściwej procedury, nie mając też wspomnień z jej przebiegu. [11]

WSKAZANIA DO TERAPII ELEKTROWSTRZĄSOWEJ

Początkowo terapia elektrowstrząsowa była wykorzystywana przede wszystkim w leczeniu zaburzeń psychotycznych. Dopiero z czasem zaczęto ją stosować

także w przypadkach zaburzeń afektywnych, w tym głównie depresyjnych. Jak wskazują Mills i współautorzy [16], od lat 70. XX wieku nastąpiła zmiana w dominujących wskazaniach do ECT – częściej zaczęto przeprowadzać ją u pacjentów cierpiących na depresję, a rzadziej w leczeniu schizofrenii. Zabiegi ECT wykorzystywane są przede wszystkim w leczeniu pacjentów cierpiących na ciężkie epizody depresji, często z towarzyszącymi objawami psychotycznymi lub skłonnościami samobójczymi, ale stosuje się je również w przypadkach ostrej katatonii, depresji psychotycznej czy osłupienia depresyjnego, szczególnie w sytuacjach, gdy zaburzenia zagrażają życiu pacjenta – na przykład w wyniku odmowy przyjmowania posiłków i poważnego wyniszczenia organizmu. [13, 22] Część badaczy rekomenduje również stosowanie terapii elektrowstrząsowej u pacjentów z objawami manii, które towarzyszą zespołom majaczeniowym lub splątaniowym. Zabiegi te uznaje się również za przydatne w leczeniu manii z bardzo nasilonym pobudzeniem psychoruchowym. W kontekście schizofrenii ECT jest na ogół traktowane jako opcja alternatywna – zazwyczaj sięga się po nie wtedy, gdy pacjent nie reaguje na leczenie farmakologiczne (tzw. lekooporność), nie toleruje leków lub gdy następuje gwałtowne pogorszenie stanu psychicznego.[13, 21, 26] Dodatkowo zabiegi ECT są rozważane w sytuacjach, w których pacjent pozytywnie reagował na tego typu terapię w przeszłości, bądź sam preferuje tę metodę leczenia z uwagi na ciężkie skutki uboczne towarzyszące przyjmowanym lekom [13]. Szczególną grupą pacjentek, u których rozważa się stosowanie terapii elektrowstrząsowej, są kobiety w ciąży oraz w okresie poporodowym [10]. W takich przypadkach uważa się, że potencjalne ryzyko związane z przeprowadzeniem ECT jest mniejsze niż zagrożenia wynikające ze stosowania leków psychotropowych, które mogą mieć szkodliwy wpływ zarówno na matkę, jak i rozwijający się płód. Terapia elektrowstrząsowa jest znacznie powszechniej wykorzystywana u osób starszych [14]. W populacji geriatrycznej zabiegi te bywają często lepiej tolerowane niż niektóre leki przeciwdepresyjne [13], które w tej grupie wiekowej mogą powodować więcej działań niepożądanych i interakcji z innymi przyjmowanymi preparatami.

PRZECIWWSKAZANIA DO TERAPII ELEKTROWSTRZĄSOWEJ

W literaturze podkreśla się, że nie istnieją bezwzględne przeciwwskazania do stosowania terapii elektrowstrząsowej (EW). Niemniej jednak zwraca się szczególną uwagę na obecność pewnych chorób somatycznych oraz stanów klinicznych, w których przeprowadzenie tej procedury może wiązać się z istotnym ryzykiem dla pacjenta. W takich przypadkach potencjalne zagrożenia mogą przewyższyć

korzyści płynące z leczenia. Do sytuacji klinicznych uznawanych za istotnie zwiększające ryzyko związane z przeprowadzeniem EW należą przede wszystkim poważne, niestabilne schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Wśród nich wymienia się: świeży zawał mięśnia sercowego (przebyty w ciągu ostatnich trzech miesięcy), niestabilną dławicę piersiową, zaawansowaną i niewyrównaną niewydolność serca, a także ciężkie wady zastawek serca, które mogą prowadzić do powikłań w trakcie zabiegu. Dodatkowym czynnikiem ryzyka są tętniaki lub inne nieprawidłowości naczyniowe, które – ze względu na możliwość wzrostu ciśnienia tętniczego w czasie procedury – mogą pęknąć, prowadząc do poważnych powikłań zdrowotnych. Wzmożone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, wynikające np. z obecności guza mózgu, udaru krwotocznego (zwłaszcza jeśli miał on miejsce w ciągu ostatnich czterech tygodni) lub innych przyczyn prowadzących do ograniczonej przestrzeni w czaszce, również stanowi stan wymagający szczególnej ostrożności. Do innych przeciwwskazań względnych zalicza się również przebyty w ciągu ostatnich 1-2 miesięcy udar mózgu o charakterze niedokrwinnym, a także poważne schorzenia układu oddechowego, takie jak ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, napadowa astma oskrzelowa czy aktywne zapalenie płuc, które mogą utrudniać wentylację podczas procedury. W przypadku chorób oczu należy wziąć pod uwagę takie stany jak odwarstwienie siatkówki czy ostry atak jaskry z wąskim kątem przesączania – sytuacje te mogą ulec pogorszeniu w wyniku zwiększonego ciśnienia śródgałkowego towarzyszącego zabiegowi EW. Również nie zrównoważona cukrzyca oraz poważne zaburzenia metaboliczne, w szczególności związane z gospodarką elektrolitową, wymagają odpowiedniej kontroli przed rozpoczęciem terapii elektrowstrząsowej, aby uniknąć groźnych powikłań. Nie należy także pomijać ogólnego stanu klinicznego pacjenta – jeśli jego kondycja zdrowotna jest poważnie pogorszona, przeprowadzenie EW może wiązać się z dodatkowym ryzykiem i wymaga indywidualnej oceny bezpieczeństwa [13,28].

ZALETY TERAPII ELEKTROWSTRZĄSOWEJ

Ogromną zaletą elektrowstrząsów (EW) jest wspomniany wcześniej fakt, że są one możliwe do zastosowania również u kobiet w ciąży, które rezygnują z farmakoterapii z powodu potencjalnych działań niepożądanych leków. Ponadto, mimo że osoby starsze często wiążą się z większym ryzykiem operacyjnym, ECT również w tej grupie pacjentów – nawet w obecności chorób współistniejących – wykazała względnie wysoki poziom bezpieczeństwa. Przykładowo, Agelink

i współautorzy oceniali zagrożenia wynikające z zastosowania terapii elektrowstrząsowej u osób starszych, obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Z ich analizy wynika, że poważne komplikacje w zakresie układu krążenia po ECT wystąpiły jedynie u jednego z 24 pacjentów. Co więcej, w odróżnieniu od wielu innych procedur medycznych, ECT często nie wymaga stosowania głębokiego znieczulenia. Można więc uznać, że jest to interwencja neurochirurgiczna, która okazuje się skuteczna w leczeniu zaburzeń psychicznych zarówno u młodszych, jak i starszych pacjentów, a przy właściwym przeprowadzeniu charakteryzuje się minimalnym, a często wręcz zerowym ryzykiem poważnych powikłań. [8]

SKUTKI UBOCZNE TERAPII ELEKTROWSTRZĄSOWEJ

Stosowanie terapii elektrowstrząsowej (EW) może wiązać się z wystąpieniem efektów ubocznych, jednak pojawiają się one stosunkowo rzadko, a w większości przypadków mają łagodny charakter i nie stanowią zagrożenia dla życia ani zdrowia pacjenta. W celu uniknięcia ewentualnych działań niepożądanych kluczowa jest prawidłowa kwalifikacja pacjenta do zabiegu. Do najczęstszych działań niepożądanych po przeprowadzonym zabiegu EW należą m.in. zaburzenia pamięci, bóle głowy, napięcie mięśniowe (szczególnie w obrębie żuchwy, szyi oraz niekiedy także innych partii ciała), nudności, wymioty, trudności w oddawaniu moczu, zaburzenia orientacji oraz przejściowe stany dezorientacji przypominające delirium, które zazwyczaj trwają nie dłużej niż 15–20 minut. [10] Najpowszechniej występującym skutkiem ubocznym po EW są zaburzenia funkcji poznawczych, w szczególności problemy z pamięcią – odpowiadają one za około 75% wszystkich działań niepożądanych związanych z tą terapią. Leczenie elektrowstrząsami może skutkować zaburzeniami zarówno pamięci krótkotrwałej (zarówno werbalnej, jak i wzrokowej), jak i długoterminowej – obejmującej zarówno pamięć deklaratywną, jak i proceduralną. Najczęściej obserwuje się jednak zaburzenia pamięci deklaratywnej, czyli tej, która odpowiada za świadome kodowanie, przechowywanie i przywoływanie faktów oraz wydarzeń. Ten rodzaj pamięci umożliwia m.in. zapamiętywanie dat, informacji liczbowych, kolejności zdarzeń czy faktów autobiograficznych. Zaburzenia te są zazwyczaj związane z występowaniem zarówno amnezji wstecznej, jak i następczej. Amnezja wsteczna zwykle obejmuje okres sięgający do dwóch lub trzech lat przed rozpoczęciem zabiegów. Dane z wcześniejszych lat zazwyczaj pozostają nienaruszone. Badania sugerują, że im mniejszy odstęp czasowy dzieli konkretne wydarzenie od rozpoczęcia terapii, tym większe ryzyko, że zostanie ono zapomniane. Zaburzenia tego typu są

jednak przemijające i ustępują zazwyczaj w ciągu kilku tygodni po zakończeniu leczenia [3, 8, 17, 25]. Z kolei amnezja następcza, która również może pojawić się po terapii EW, objawia się trudnościami w zapamiętywaniu i przypominaniu sobie nowych informacji. Zaburzenia tego typu mają krótkotrwały i odwracalny charakter – najczęściej są najbardziej nasilone w ciągu pierwszych trzech dni od zakończenia cyklu leczenia elektrowstrząsowego. W większości przypadków pacjenci odzyskują pełne zdolności poznawcze w ciągu kilku tygodni od ostatniego zabiegu [3, 8, 20]. Rzadziej pojawiają się natomiast przejściowe zaburzenia rytmu serca (głównie u osób z istniejącymi wcześniej chorobami układu krążenia), epizody bezdechu, reakcje alergiczne na leki używane w znieczuleniu, kurcz krtani, rozwój stanu padaczkowego czy późne napady drgawkowe, które pojawiają się spontanicznie. Zgony jako skutek zabiegu są wyjątkowo rzadkim zjawiskiem – ich częstość wynosi od 2 do 4,5 przypadków na 100 000 przeprowadzonych procedur [4, 5]. Śmierć może być efektem powikłań takich jak arytmia komorowa, zatrzymanie akcji serca (asystolia) czy zakrzepica naczyń wieńcowych. Ogólny wskaźnik śmiertelności dla EW porównywalny jest z tym, jaki występuje przy drobnych operacjach chirurgicznych czy w trakcie porodu, a nawet niższy niż ten obserwowany w terapii trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Nie ma wątpliwości, że istnieją konkretne czynniki, które mogą predysponować do wystąpienia określonych powikłań. Ich obecność może wynikać zarówno z parametrów samego zabiegu, stosowanych leków, jak i indywidualnych cech pacjenta. Do najważniejszych czynników ryzyka związanych z samą procedurą należą m.in. przyjmowanie litu oraz leków o działaniu cholinolitycznym, a także zastosowanie wysokich dawek środków znieczulających podczas zabiegu. Dodatkowo, nieprawidłowo dobrane parametry prądu elektrycznego oraz zbyt częste wykonywanie zabiegów mogą przyczyniać się do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Z kolei wśród czynników pacjenckich wymienić należy zaawansowany wiek (im starszy pacjent, tym większe ryzyko i silniejsze deficyty poznawcze), obecność innych chorób somatycznych oraz schorzeń o charakterze organicznym, zwłaszcza tych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego [10].

KONTROWERSJE ZWIĄZANE Z TERAPIĄ ELEKTROWSTRZĄSOWĄ

Negatywne skojarzenia z terapią elektrowstrząsową wynikają w dużej mierze z jej niefortunnej nazwy – „szok elektryczny” lub „elektroszok”. Termin ten, choć głęboko zakorzeniony w języku potocznym, nie oddaje właściwie charakteru procedury, ponieważ zarówno z medycznego, jak i psychologicznego punktu

widzenia, nie dochodzi tu do żadnego faktycznego „szoku”. Samo słowo „wstrząs” budzi lęk i może wywoływać niepokój nawet u osób odważnych, a tym bardziej u pacjentów, co sprawia, że często preferuje się używanie neutralnych skrótów – EW w języku polskim czy ECT w angielskim – aby uniknąć niepotrzebnego stresu. Jednym z głównych problemów związanych z tą metodą leczenia jest jej negatywny odbiór społeczny. Wizerunek ECT budowany jest przez różne czynniki – między innymi przez to, że spośród dawnych metod tzw. terapii wstrząsowych (np. wstrząsy kamforowe, kardiazolowe, indoklonowe, insulinowe), tylko ta przetrwała do czasów współczesnych [11]. Dodatkowo jej obraz został wielokrotnie przedstawiony w negatywnym świetle w środkach masowego przekazu. Co więcej, u niewielkiej grupy pacjentów mogą się utrzymywać długoterminowe skutki uboczne, najczęściej w postaci problemów z pamięcią. Pomimo tych zarzutów, które stanowiły i nadal stanowią punkt wyjścia do poszukiwań nowszych i potencjalnie bezpieczniejszych metod terapeutycznych, nie sposób pominąć faktu, że ECT cechuje się bardzo wysoką skutecznością kliniczną [9]. Ponadto obecnie wśród części lekarzy terapia ta może być postrzegana jako przestarzała, co często wynika z licznych, nierzadko sprzecznych teorii na temat mechanizmu jej działania. Wciąż pojawia się argument, że do dziś nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób ECT wpływa na poprawę stanu psychicznego pacjentów. Kolejnym problemem jest fakt, że społeczeństwo przez złe skojarzenia nierzadko odbiera terapię elektrowstrząsową jako formę represji, przejaw zacofania lub dowód na bezsilność psychiatrii wobec niektórych schorzeń. Nie można jednak pominąć faktu, że ECT jest stosowana klinicznie już od ponad siedmiu dekad, co świadczy o jej skuteczności. Współcześnie zabiegi te przeprowadza się w warunkach znieczulenia ogólnego oraz z zastosowaniem leków zwiotczających, co znacznie ograniczyło ryzyko dawnych powikłań urazowych i chirurgicznych, a śmiertelność związana z ECT jest na bardzo niskim poziomie – porównywalnym z ryzykiem związanym z tzw. „małą chirurgią” [14, 23]

PODSUMOWANIE

Niniejszy rozdział miał na celu ukazanie znaczenia terapii elektrowstrząsowej (EW) jako skutecznej i bezpiecznej metody leczenia depresji lekoopornej. Przedstawione zostały zarówno współczesne zastosowania tej techniki, jak i jej rozwój na przestrzeni lat – od kontrowersyjnych początków po nowoczesną procedurę medyczną stosowaną zgodnie z najwyższymi standardami. Rozdział podejmuje także ważny temat społecznego odbioru elektrowstrząsów, wskazując na

liczne stereotypy i uprzedzenia, które wpływają na ich ograniczone wykorzystanie. Potrzebę rzetelnej edukacji oraz aktualizacji wiedzy zarówno wśród pacjentów, jak i profesjonalistów medycznych, co może przyczynić się do szerszego i bardziej świadomego korzystania z tej metody leczenia. Tematyka rozdziału obejmuje więc nie tylko aspekty kliniczne, ale również historyczne, technologiczne i społeczne związane z EW, co pozwala na kompleksowe zrozumienie tej metody i jej roli we współczesnej psychiatrii. Ostatecznie, rozdział ma na celu zwiększenie świadomości na temat znaczenia ECT jako skutecznego narzędzia terapeutycznego we współczesnej psychiatrii, zwracając uwagę na konieczność sprostowania narosłych wokół tej metody leczenia fałszywych przekonań i obaw oraz włączenia jej do codziennej praktyki klinicznej tam, gdzie inne formy leczenia zawodzą.

REFERENCJE

1. Dąbrowski M., Parnowski T. (2012). Analiza kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa leczenia elektrowstrząsowego. *Psychiatria Polska*, 46(3), 345–360.
2. Hammar Å, Ronold EH, Spurkeland MA, Ueland R, Kessler U, Oedegaard KJ, Olteidal L. Improvement of persistent impairments in executive functions and attention following electroconvulsive therapy in a case control longitudinal follow up study. *BMC Psychiatry*. 2024 Nov 20;24(1):832. doi: 10.1186/s12888-024-06270-5. PMID: 39567961; PMCID: PMC11577909.
3. Krzystanek M., Krysta K. (2014). Skuteczność i bezpieczeństwo terapii elektrowstrząsowej – aktualny stan wiedzy. *Psychiatria*, 11(3), 129–137.
4. Urban-Kowalczyk, Małgorzata. „Depresja lekooporna.” (2024)
5. Chrobak, Adrian Andrzej, et al. „Głęboka stymulacja mózgu jako metoda leczenia depresji lekoopornej w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej—przegląd badań neuroobrazowych i eksperymentalnych.” *Psychiatria* 14.1 (2017): 40-46.
6. Świącicki, Łukasz. „Stymulacja nerwu błędnego-obiecująca propozycja w terapii depresji lekoopornej?” *Psychiatria* 4.3 (2007): 119-123.
7. Malesińska, Mgr Monika. „Jakość życia pacjentów z depresją poddanych terapii elektrowstrząsami.”

8. Arunachalam Sakthiyendran N, Padala VJ, Seide M, See JW, Sabu N, Sharma A, Silat MT, Katariya K, Chauhan S, Fatima U. Past and Present Role of Neurosurgical Interventions in the Management of Psychiatric Disorders: A Literature Review on the Evolution of Psychosurgery. *Cureus*. 2025 Feb 14;17(2):e79022. doi: 10.7759/cureus.79022. PMID: 40099054; PMCID: PMC11911301.
9. Zyss, T. (2010). Nowe techniki stymulacji elektrycznej i magnetycznej w terapii depresji – porównanie z elektrowstrząsami i farmakoterapią. *Psychiatria Polska*, 44(6), 853–869.
10. Dębski, Paweł Gustaw, Patryk Głowczyński, and Karina Badura-Brzoza. „Terapia elektrowstrząsowa i jej wpływ na funkcje poznawcze–przegląd piśmiennictwa.” *Psychiatri/Psychiatria* 19.1 (2022).
11. Zyss, Tomasz, Robert T. Hese, and Andrzej Zięba. „Terapia wstrząsowa w psychiatrii: rys historyczny.” (2008).
12. Zyss, Tomasz, et al. „Obecne miejsce terapii elektrowstrząsowej. Część 1: kontekst historyczny i podstawy biologiczne.” (2014).
13. Antosik-Wójcińska A.Z., Świącicki Ł. (2014). Terapia elektrowstrząsowa – skuteczna i bezpieczna alternatywa dla nieskutecznej farmakoterapii. *Psychiatria*, 11(3), 166–170.
14. Zyss, Tomasz. „Kontrowersje i uwagi krytyczne dotyczące terapii elektrowstrząsowej.” *Psychiatria* 7.1 (2010): 38-45.
15. Antosik-Wójcińska, Anna Zofia, and Anna Poleszczyk. „Electroconvulsive therapy–a pocket guide for family doctors.” *Family Medicine&Primary Care Review* 17.4 (2015): 280-283.
16. Magierski, Mirosław, and Iwona Kłoszewska. „Zastosowanie pręczyaszkowej stymulacji magnetycznej w psychiatrii.” *Aktualności Neurologiczne* 7.1 (2007): 32-39.
17. Jelovac A, Landau S, Gusciute G, Noone M, Kavanagh K, Carton M, McCaffrey C, McDonagh K, Doody E, McLoughlin DM. Retrograde amnesia following electroconvulsive therapy for depression: propensity score analysis. *BJPsych Open*. 2025 Apr 4;11(3):e81. doi: 10.1192/bjo.2025.25. PMID: 40181761.

18. Zyss, Tomasz, et al. „Kilka uwag o procedurze pozyskiwania świadomej zgody w przypadku pacjentów kwalifikowanych do zabiegów elektrowstrząsowych.” (2005).
19. Fan S, Zhang Y, Qian R, Hu J, Zheng H, Dai W, Ji Y, Wu Y, Xie X, Xu S, Ji GJ, Tian Y, Wang K. Genetic and molecular basis of abnormal BOLD signaling variability in patients with major depressive disorder after electroconvulsive therapy. *Transl Psychiatry*. 2025 Apr 2;15(1):117. doi: 10.1038/s41398-025-03330-6. PMID: 40175334; PMCID: PMC11965524.
20. Kafashan M, Lebovitz L, Greenspan R, Zhao S, Kim T, Husain M, Hershey T, Cristancho P, Hogan RE, Palanca BJA, Farber NB; DNS-ECT Study Team. Investigating the impact of electroconvulsive therapy on brain networks and sleep: an observational study protocol. *BMJ Open*. 2025 Mar 7;15(3):e098859. doi: 10.1136/bmjopen-2025-098859. PMID: 40054874; PMCID: PMC11891538.
21. Chen K, Ren L, Yang Y, Liang K, Zhou Y, Lv F, Du L. Effect of electroconvulsive therapy on depression among adolescents and its relationship with family function. *Medicine (Baltimore)*. 2025 Feb 14;104(7):e41607. doi: 10.1097/MD.00000000000041607. PMID: 39960914; PMCID: PMC11835085.
22. Gillving C, Arnison T, Nordenskjöld A. Outcomes of ECT for depression in patients with and without eating disorders. *J Psychiatr Res*. 2025 Mar;183:308-312. doi: 10.1016/j.jpsychires.2025.02.042. Epub 2025 Feb 21. PMID: 40020651.
23. Ghasem Zadeh N, Rabiei S, Shahabi S, Fakhraei B, Bagheri Z, Tabrizi R. Investigating the factors that impede or facilitate the acceptance of electroconvulsive therapy (ECT): perspectives from psychiatrists and patients' companions. *BMJ Open*. 2025 Feb 13;15(2):e094005. doi: 10.1136/bmjopen-2024-094005. PMID: 39947824; PMCID: PMC11831271.
24. Dellink A, Vanderhaegen G, Coppens V, Ryan KM, McLoughlin DM, Kruse J, van Exel E, van Diermen L, Belge JB, Aarsland TIM, Morrens M. Inflammatory markers associated with electroconvulsive therapy response in patients with depression: A meta-analysis. *NeurosciBiobehav Rev*. 2025

- Mar;170:106060. doi: 10.1016/j.neubiorev.2025.106060. Epub 2025 Feb 10. PMID: 39938607.
25. Ulrich S, Schneider E, Deuring G, Erni S, Ridder M, Sarlon J, Brühl AB. Alterations in resting-state EEG functional connectivity in patients with major depressive disorder receiving electroconvulsive therapy: A systematic review. *NeurosciBiobehav Rev.* 2025 Feb;169:106017. doi: 10.1016/j.neubiorev.2025.106017. Epub 2025 Jan 17. PMID: 39828233.
 26. Țăpoi C, Alexander L, de Filippis R, Agorastos A, Almeida D, Bhatia G, Erzin G, Gołębiewska ME, Metaj E, Medved S, Mieze K, Milutinović M, Noël C, Pushko A, Gurrea Salas D, Compaired Sanchez A, Wilkowska A, Wolthusen RPF, Pinto da Costa M. Early career psychiatrists' perceptions of and training experience in electroconvulsive therapy: A cross-sectional survey across Europe. *Eur Psychiatry.* 2025 Jan 13;67(1):e86. doi: 10.1192/j.eurpsy.2024.1798. PMID: 39801359; PMCID: PMC11733618.
 27. Van Eenoo S, Bollen O, Janssens S. Electroconvulsive Therapy-Induced Mania in Bipolar Disorder: A Case Report. *Cureus.* 2024 Dec 7;16(12):e75255. doi: 10.7759/cureus.75255. PMID: 39764330; PMCID: PMC11701791.
 28. Ducharme S, Murray ED, Seiner SJ, Tayeb H, Legesse B, Price BH. Retrospective Analysis of the Short-Term Safety of ECT in Patients With Neurological Comorbidities: A Guide for Pre-ECT Neurological Evaluations. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015 Fall;27(4):311-21. doi: 10.1176/appi.neuropsych.14080195. Epub 2015 Feb 6. PMID: 25658682.

OPTOGENETYKA W ZROZUMIENIU PTSD, CZYLI JAK RZUCIĆ ŚWIATŁO NA PATOMECHANIZM TRAUMY?

Rafał Górka, Patryk Adamczyk, Piotr Głodek
,Aleksandra Kaluża, Julia Parkolap

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

Abstrakt: Zrozumienie patofizjologii chorób jest drogą do skutecznej terapii. Jednak patomechanizm wielu chorób psychiatrycznych pozostaje nieuchwytny, a ich leczenie osiąga ograniczoną skuteczność. Innowacyjną metodą, która rewolucjonizuje neuronaukę jest optogenetyka, wykorzystująca dostarczane za pomocą wirusów fotoczułe opsyny w celu selektywnej stymulacji i inhibicji neuronów w zwierzętach *in vivo* za pomocą bodźców świetlnych. Celem tej pracy jest przedstawienie aplikacji optogenetyki w badaniu neurobiologicznych podstaw chorób psychiatrycznych na przykładzie Zespołu Stresu Pourazowego (PTSD). Opisane zostały również postępy w dalszym rozwoju optogenetyki i jej implikacje dla terapii PTSD.

Słowa kluczowe: optogenetyka, PTSD, trauma, neuronauka, opsyny

Abstract: Understanding the underlying mechanisms of a disease paves the way for effective therapy. However, the pathomechanisms of numerous psychiatric disorders remain unclear, and currently available treatments show limited efficacy. Optogenetics is a revolutionary method in neuroscience that uses virus-delivered photosensitive opsins to selectively stimulate or inhibit specific neurons *in vivo* in animal models. This article aims to present the application of optogenetics in studying the neurobiological foundations of psychiatric disorders, using post-traumatic stress disorder (PTSD) as an example. Furthermore, recent advancements in optogenetic techniques and their potential implications for PTSD therapy will also be discussed.

Keywords: optogenetics, PTSD, trauma, neuroscience, opsins

WSTĘP

Zespół Stresu Pourazowego (PTSD – Post-Traumatic Stress Disorder) jest jednostką chorobową rozwijającą się w wyniku wystawienia na silnie traumatyczne przeżycie, jak działania wojenne, wypadek komunikacyjny, choroba zagrażająca życiu czy przemoc na tle seksualnym. Ekspozycja ta może być również pośrednia, wynikająca z bycia świadkiem takiego wydarzenia lub np. otrzymania informacji o gwałtownej śmierci bliskiej osoby. Należy pamiętać, że jedynie u część osób doświadczających takiej ekspozycji rozwinię się PTSD.[1] Charakteryzującą cechą PTSD jest również utrzymywanie się zaburzeń przez dłuższy czas, co odróżnia PTSD od Ostrej Reakcji na Stres (ASR – Acute Stress Reaction). Główne symptomy, definiujące PTSD to 1) Ponowne przeżywanie traumy, pod postacią tzw. flashbacków, koszmarów nocnych czy intruzywnych, żywych wspomnień, związane zazwyczaj z silnymi emocjami i strachem. 2) Unikanie bodźców mogących wywołać wspomnienia traumy (ludzi, miejsc, aktywności, sytuacji, czasem nawet zmiana miejsca zamieszkania). 3) Utrzymujący się stan poczucia bycia zagrożonym, przejawiający się wzmożoną czujnością lub nadreaktywnością na nagłe bodźce. [1] Klasyfikacja DSM-V wymienia również niekorzystne zmiany w zakresie zdolności poznawczych i nastroju, w tym trudności w zapamiętaniu istotnych elementów traumatycznego wydarzenia czy zniekształcone postrzeganie go, a także zaburzenia snu i koncentracji.[2] Dodatkowo mogą występować symptomy takie jak dysforia, ataki paniki, zaburzenia dysocjacyjne oraz uzależnienia.[1] Szczególnie często PTSD występuje z Zaburzeniem Użycia Alkoholu (AUD – Alcohol Use Disorder), co może wynikać z prób „samoleczenia” odczuwanego lęku. [3] Zespół Stresu Pourazowego występuje względnie często w populacji z przewalencją w ciągu całego życia jednostki 5-10%. [4] Należy jednak pamiętać, że w poszczególnych grupach społecznych występowanie PTSD może być znacznie wyższe. Obecnie relewantnym przykładem są uchodźcy z terenu Ukrainy – za pomocą skal do samooceny prawdopodobne występowanie PTSD stwierdzono u niemal połowy (47.5%) uchodźców z terenu Ukrainy przebywających na terenie Polski. [5] Obecnie stosowane nefarmakologiczne sposoby leczenia PTSD to przede wszystkim psychoterapia skoncentrowana na traumie jak terapia przetwarzania poznawczego (CPT- Cognitive Processing Therapy), terapia długotrwałej ekspozycji (PE-Prolonged Exposure, czy terapia odwracliwiania i przetwarzania za pomocą ruchu gałek ocznych (EMDR- Eye Movement Desensitization and Reprocessing). W terapii farmakologicznej stosuje się

głównie leki z grupy SSRI i SNRI jak sertralina i paroksetyna czy wenlafaksyna, przeciwwskazany jest natomiast użytek benzodiazepin. [6]

W zwiększaniu skuteczności leczenia istotne jest zrozumienie neurobiologicznych zmian leżących u podłoża choroby. Do kluczowych struktur zaangażowanych w patogenezę PTSD należą: ciało migdałowe, hipokamp, kora przedczołowa (PFC- Prefrontal Cortex) oraz wyspa. [7,8] Obrazowe badania funkcjonalne wskazują na zwiększoną aktywność ciała migdałowatego, odpowiedzialnego między innymi za przetwarzanie potencjalnie zagrażających bodźców. [7] Ciało migdałowe, a w szczególność jądra boczne i podstawno-boczne odpowiadają za warunkowanie strachu, to jest powiązanie bodźca warunkowego (CS- Conditiones Stimulus), np. dźwięku, otoczenia, zapachu z awersyjnym bodźcem bezwarunkowym (US- Unconditioned Stimulus). W następstwie tego procesu opartego na neuroplastyczności bodziec warunkowy staje się wystarczający do wywołania reakcji. [7,9] W kontekście eksperymentalnym może być to dźwięk np. dzwonek jako (CS) bodziec warunkowy, poprzedzający szok elektryczny –bodziec bezwarunkowy (US). Po procesie warunkowania reakcja strachu będzie występowała na sam dźwięk dzwonka. Ciało migdałowe jest zaangażowane także w wygaszanie strachu (*fear extinction*)- powtarzająca ekspozycja na bodziec warunkowy bez wzmocnienia prowadzi do osłabienia warunkowej reakcji strachu. Wygaszanie również zależne jest od aktywnych procesów uczenia i neuroplastyczności. Zaburzenie kondycjonowania i wygaszania strachu współtworzą patomechanizm PTSD. [9] Natomiast centralna część ciała migdałowatego przez projekcje (m.in istota szara okołowodociągowa, podwzgórze i miejsce sinawe), jest zaangażowana w wywoływanie reakcji strachu – zastyganie (*freezing*), przyspieszenie oddechu, aktywację osi podwzgórze -przysadka – nadnercza. [9] Wśród pacjentów dotkniętych PTSD obserwowano również zmniejszoną objętość hipokampa, jednak nie jest jasne, czy objętość ta zmniejsza się w trakcie choroby, czy też mniejszy hipokamp jest czynnikiem predysponującym. [8,9] Hipokamp odgrywa kluczową rolę w kodowaniu kontekstu związanego z traumą, tak że organizm potrafi zróżnicować bodziec zagrażający od niezagrażającego, w zależności od otaczającego kontekstu- np. huk związany z fajerwerkami nie wzbudza strachu, w przeciwieństwie do odgłosu broni palnej. Funkcja ta wydaje się zaburzona w PTSD. Ponadto zaobserwowano, że osoby z uszkodzonym hipokampem, ale zachowanym ciałem migdałowatym wykazywały autonomiczne reakcje strachu, jednocześnie nie potrafiąc słownie przedstawić związku między bodźcem, a zagrożeniem. Odwrotna sytuacja występowała natomiast przy

uszkodzeniu ciała migdałowatego i zachowaniu hipokampa – wskazuje to na jego rolę w świadomym przetwarzaniu strachu.[10]

Rola kory przedczołowej wydaje się bardziej złożona ze względu na różną aktywność jej podobszarów. Przykładowo brzuszno-przyśrodkowa kora przedczołowa (vmPFC- ventromedial prefrontal cortex) jest zaangażowana w kontrolę i hamowania reakcji strachu, a jej obniżona aktywność obserwowana jest wśród osób dotkniętych PTSD.[9,10] Natomiast grzbietowa część przedniego zakrętu obręczy (dACC – dorsal Anterior Cingulate Cortex) również będąca częścią PFC ulegała aktywacji w trakcie uczenia się bodźców zagrażających wraz z wyspą i ciałem migdałowatym[9,10].

JAK DZIAŁA OPTOGENETYKA?

Optogenetyka jest metodą badawczą która może pozwolić na dokładniejsze poznanie zaburzeń funkcjonalnych leżących u podłoża PTSD i dzięki temu opracowanie nowych celów terapii. Metoda została mianowana metodą roku 2010 czasopisma Nature i przyczyniła się dużym stopniu do rozwoju neuronauki.[11,12] Jej dalsze modyfikacje dają perspektywę na coraz większą precyzję badań ośrodków neuronalnych i projekcji, a szczególnie ich funkcji in vivo i wpływu na zachowanie aktywnych organizmów. Metoda ta opiera się na zastosowaniu opsyn- światłoczułych białek w celu wybiórczej inhibicji lub pobudzenia komórki za pomocą bezpośredniego bodźca świetlnego. Ta grupa białek występują w wielu organizmach jako fotoreceptory, jednak w optogenetyce największe znaczenie mają opsyny pochodzenia bakteryjnego. Stymulacja dostarczana jest za pomocą włókna światłowodowego umieszczonego w docelowym obszarze mózgu [11,13,14] Rodzaj osiągniętego efektu zależy od zastosowanej opsyny- przykładowo będąca pompą jonową halorodopsyna występująca naturalnie w *Nathromonas pharaonis* pod wpływem fotostymulacji powoduje hiperpolaryzację komórki przez wpompowywanie anionów chlorkowych. Natomiast działanie światła na będące kanałami jonowymi opsyny ChR1 i ChR2 (Channelrhodopsin-1 i Channelrhodopsin-2) występujących w algach *Chlamydomonas reinhardtii* skutkuje napływem kationów, depolaryzacją i aktywacją komórki. [11]

Do uzyskania ekspresji opsyny w neuronach często używane są jako nośniki genu opsyny wirusy AAV (adeno-associated viruses), a także lentiwirusy. Po podaniu tych wektorów w pożądaną obszar mózgowia, ekspresja opsyn następuje po 2-3 tygodniach, a po 6 tygodniach uzyskuje się funkcjonalnie wystarczającą ekspresję również w aksonach [14] Modyfikacja tego podejścia pozwala na

uzyskanie selektywnej ekspresji opsyn w poszczególnych typach neuronów. Osiąga się to przez wykorzystanie regionów promotorowych specyficznych dla rodzajów komórek. [14] Przykładowymi markerami są receptory dopaminergiczne D2, oksytocyna, hipokretyna czy somatostatyna. [15] Wykorzystanie specyficznych promotorów wiąże się czasem z ograniczoną aktywnością transkrypcyjną i ograniczoną ekspresją opsyn. Zapobiegać temu można wykorzystując wektory zależne od rekombinazy Cre. Oznacza to, ekspresja białka wirusowego nastąpi jedynie przy obecności rekombinazy Cre w komórce. Jej występowanie w specyficznych komórkach osiąga się wykorzystując zwierzęta transgeniczne [14] lub metodę dwóch wirusów: pierwszy z nich zapewnia komórkowo specyficzną ekspresję rekombinazy Cre, a drugi, niespecyficzny dla określonego typu komórek, dostarcza gen opsyny.[15] Strategia ta pozwala na wykorzystanie wysoce aktywnego promotora, nie rezygnując z specyficzności ekspresji opsyny. [14,15]

Co więcej, możliwa jest celowana stymulacja nie tylko w zależności od typu komórki, ale także w zależności od występowania połączenia z innym regionem mózgu. Jako że ekspresja opsyn następuje również w aksonach, możliwe jest podanie wektorów w obszar zawierający somę neuronów i po czasie wystarczającym do ekspresji opsyn zastosować fotostymulację w regionie otrzymującym projekcje. Przykładowo, badając eferentne projekcje z mPFC do ciała migdałowatego, wirus zostałby podany w obszar mPFC, a następnie światłowód zlokalizowany w ciele migdałowatym stymulowałby jedynie aksony z kory przedczołowej wykazujące ekspresję opsyn. [14] Możliwe jest również odwrotne podejście, polegające na uwarunkowaniu ekspresji opsyn w neuronach od występowania projekcji do danego obszaru mózgowia, a następnie stymulacja regionu zawierającego ciało, a nie jedynie aksony docelowych neuronów.[15] (w podanym przykładzie światłowód znajdowałby się w mPFC, a wirus podany byłby w region ciała migdałowatego). W tym celu wykorzystuje się między innymi retogradalne rozprzestrzenianie wirusów takich jak herpeswirusy czy wirus wścieklizny[14,15]

Wprowadzenie wektorów wirusowych jak i implantację światłowodu wykonuje się za pomocą operacji stereotaktycznej. Po umieszczeniu głowy zwierzęcia w specjalnej ramie ustala się koordynaty na powierzchni czaszki odpowiadające docelowemu ośrodkowi mózgowemu. Następnie, za pomocą połączonego z ramą wiertła dokonuje się niewielkiej kraniotomii i wprowadza cienką kaniulę na ustaloną głębokość i przytwierdza się ją cementem dentystycznym do czaszki. Przez kaniulę podaje się zarówno roztwór zawierający wirusy, jak i w późniejszym czasie wprowadzany jest światłowód (w przypadku myszy tolerowany

do 300 mikrometrów). W trakcie badania mysz porusza się z przytwierdzonym do czaszki światłowodem, co wymaga wcześniejszej kilkudniowej habituacji. [14]

Dalszy rozwój optogenetyki i jej integracja z komplementarnymi narzędziami

Optogenetyka umożliwia nie tylko już wspomnianą specyficzność stymulacji poszczególnych rodzajów neuronów czy projekcji, ale pozwala również na oddziaływanie z układem nerwowym w skali milisekund, czyli z częstotliwościami z zakresu naturalnej funkcji neuronów. [15,16] W dalszym ciągu trwa jednak rozwój optogenetyki, poszerzając możliwości metody i ograniczając jej wady. Jednym z ograniczeń optogenetyki jest jej inwazyjność oraz stała obecność w mózgu zwierzęcia światłowodu połączonego z zewnętrznym źródłem światła. [13]

Jedną z opcji jest zastosowanie bezprzewodowych, zdalnie sterowanych mikro-LEDowych paneli. Podejście takie umożliwia stymulację większej liczby obszarów korowych jednym urządzeniem. [17] Inną możliwą strategią jest przeczaszkowa stymulacja, jednak jest ona ograniczona wysokim rozproszeniem światła przez kość i pozostałe tkanki. Rozwiązaniem tego problemu może być wykorzystanie opsyn, wykazujących zwiększoną reaktywność w zakresie światła czerwonego - „red-shifted opsins”. Większa długość fali światła oznacza mniejsze rozproszenie i głębszą penetrację. Wykorzystując opsynę ChRmine, wykazującą niezwykle dużą fotowrażliwość, uzyskano stymulację neuronalną myszy i kontrolę zachowania stosując jedynie zewnątrzczaszkowe źródło światła. Ponadto, wykazano możliwość systemowego podania wektora wirusowego, co całkowicie eliminuje konieczność inwazyjnej ingerencji wewnątrzczaszkowej. [18]

Niezwykle ciekawą wydaje się również integracja bioluminescencji z optogenetyką. Organizmy wykazujące bioluminescencję posiadają enzymy zwane lucyferazami, które utleniając cząsteczki zwane lucyferynami powodują emisję fotonów. Luminopsyny są opsynami połączonymi wiązaniem peptydowym z lucyferazą. Połączenie takie pozwala stymulację opsyn światłem wynikającym z aktywności lucyferazy, która jest uwarunkowana obecnością substratu - kolenterazyny. Co istotne, kolenterazyna jest w stanie przenikać barierę krew-mózg. W ten sposób otrzymuje się jednocześnie dwa kanały stymulacji - światłem jak i przez systemową administrację kolenterazyny. Może to pozwolić między innymi na kontrolę większej ilości ośrodków neuronalnych jednocześnie, bez generowania uszkodzeń wprowadzeniem licznych światłowodów. [19]

Kluczową rolę w wykorzystaniu optogenetyki w badaniu systemu nerwowego odgrywa jej połączenie z innymi dostępnymi narzędziami. [15] Przełomowa może być integracja optogenetyki, z opartą na fluorescencji metodą rejestrowania aktywności neuronów. Wykorzystuje ona genetycznie zakodowane wskaźniki wapnia GECI (Genetically Encoded Calcium Indicators). Są to białka fluorescencyjne zawierające domenę reagującą z jonami wapnia (np. kalm modulina czy troponina)- przykładowo rodzina białek GCaMP. Kiedy depolaryzacja neuronu osiągnie wartość progową występuje potencjał czynnościowy. Skutkuje on otwarciem zależnych od napięcia kanałów wapniowych i napływem wapnia do komórki. Jony wapniowe wiążą się z GECI i w wyniku zmian konformacyjnych zmieniają ich fluorescencję. [20, 21] GECI wykrywa jedynie depolaryzację skutkującą potencjałem czynnościowym. W celu wykrycia częściowej depolaryzacji stosować można genetycznie zakodowane wskaźniki napięcia GEVI (Genetically Encoded Voltage Indicators), działające na analogicznej zasadzie jak GECI, posiadając domenę reagującą na napięcie. [20] Problemem w integracji tych dwóch metod była między innymi krzyżowa interakcja między światłem stosowanym do odczytu fluorescencji, a opsynami. Aby uniknąć tego problemu, stosuje się opsyny i GECI reagujące na różne długości fal, np. GECI o spektrum czułości przesuniętym w stronę barwy czerwonej i opsynę reagującą na światło niebieskie. [21] Strategia taka pozwala na użycie tylko jednego włókna optycznego, zarówno do stymulacji optogenetycznej jak i odczytu pobudzenia neuronów w in vivo w swobodnie poruszających się zwierzętach. [15,20,21] Pozwala to przykładowo na rejestrację wzorca pobudzeń neuronów podczas fizjologicznej czy patologicznej aktywności, a następnie odtworzenie go stymulacją optogenetyczną. Dzięki temu możliwa jest również rejestracja aktywności neuronów otrzymujących połączenia od stymulowanych komórek. [15,21]

Co więcej, integracja GECI z optogenetyką jest jedną z metod projektowania eksperymentów z zamkniętą pętlą (*closed-loop design*). Otrzymywana w czasie rzeczywistym informacja zwrotna o aktywności neuronalnej, pozwala dostosować parametry stymulacji do wartości docelowych lub zastosowanie stymulacji w specyficznym okresie fizjologicznej aktywności. Innym narzędziem do otrzymywania informacji zwrotnej są odczytujące aktywność neuronów elektrody.[15,22] Strategia zamkniętej pętli pozwoliła przykładowo na analizę wpływu oscylacji gamma w ciele migdałowatym na proces uczenia się i unikania. Jako że oscylacje gamma występują w krótkich seriach, wykorzystano układ zamkniętej pętli, aby dostarczyć stymulację jedynie podczas oscylacji gamma i w danej fazie. Symulacja zgodna z fazą wzmacniała oscylację i proces uczenia, a przeciwfazowa osłabiała

je. [22,23] Rozwój optogenetyki pozwala również na coraz większą rozdzielczość przestrzenną oddziaływania. Zastosowanie sond z zintegrowanym zestawem mikro-LEDów wielkości porównywalnej do somy neuronów emitujących światło o sile w zakresie nanowatów oraz mikroelektrod pozwala na stymulację i odczyt aktywność z rozdzielczością sięgającą pojedynczej komórki. [22]

ZASTOSOWANIE OPTOGENETYKI W BADANIACH PATOMECHANIZMÓW PTSD

Optogenetyka została zastosowana w licznych badaniach struktur tworzących obwody strachu i zagrożenia, mających swoje implikacje dla zrozumienia PTSD. Celem tej sekcji nie jest systematyczny przegląd dostępnej literatury, lecz prezentacja możliwości optogenetyki na wybranych przykładach. Liczne publikacje koncentrowały się na roli odgrywanej przez ciało migdałowate i jego poszczególne jądra w kondycjonowaniu strachu. [24] Między innymi analizowano sam neurobiologiczny mechanizm warunkowania. Zgodnie z proponowaną hipotezą tzw. Hebbowskiego uczenia się, skojarzenie bodźca warunkowego (CS) z bezwarunkowym (US) następuje w wyniku jednoczesnego pobudzenia komórek bocznego jądra ciała migdałowatego (LA- Lateral Amygdala) przez CS i US. Silna depolaryzacja komórek LA spowodowana US skutkować ma neuroplastycznymi zmianami w synapsach otrzymujących jednocześnie słabszą stymulację przez CS. W celu walidacji tej hipotezy zastąpiono bodziec bezwarunkowy (np. szok elektryczny) bezpośrednią optogenetyczną stymulacją piramidalnych komórek nerwowych LA. Sparowanie bezpośredniego, silnego pobudzenia światłem komórek LA z słuchowym bodźcem warunkowym spowodowało reakcję zastygania (freezing) na użyty dźwięk (CS), bez zastosowania jakiegokolwiek bodźca awersyjnego. Reakcja ta utrzymywała się po 24 godzinach. [25]

W innym niezwykle ciekawym badaniu zastosowano odwrotne podejście i wykorzystano celowaną stymulację projekcji z jądra słuchowego do ciała migdałowatego jako odpowiednik słuchowego bodźca warunkowego. Stworzony w ten sposób optyczny CS sparowano z szokiem elektrycznym, tak że stymulacja optogenetyczna wywoływała reakcje unikania. Następnie udało się manipulować tym „wspomnieniem” naprzemiennie wygaszając i re- aktywując reakcję unikania wykorzystując procesy długotrwałego wzmocnienia i osłabienia synaptycznego (LTD – Long Term Potentiation i LTD- Long Term Depression) - mechanizmy neuroplastyczności zależne od ekspresji receptorów NMDA i AMPA. LTD i LTP osiągano przez przed wzorzec optycznej stymulacji o odpowiednio niskiej

lub wysokiej częstotliwości. Dodatkowo, myszy poddane treningowi wygaszania (powtarzająca się ekspozycja na CS bez wzmocnienia) nie odnowiły reakcji unikania po protokole wzmocnienia synaptycznego LTP, co zgodne jest z poglądem, że wygaszanie strachu jest aktywnym procesem uczenia z formowaniem nowych połączeń synaptycznych, a nie jedynie skutkiem osłabienia istniejących [26]

Wykorzystanie optogenetyki uwiidacznia również złożone interakcje między regionami mózgu, gdzie pobudzenie różnych projekcji tego samego ośrodka może wyzwolić inne, nawet przeciwstawne reakcje.[24,26] Stymulacja aksonów jądra podstawno-bocznego ciała migdałowego (BLA-Basolateral Amygdala) docierających do jądra centralnego ciała migdałowego (CeA-Central Amygdala) skutkowała redukcją zachowań lękowych (ich miarą u gryzoni jest unikanie otwartych przestrzeni). Natomiast stymulacja nie aksonów, a ciał neuronów BLA dawała efekt odwrotny, zwiększając związane z lękiem zachowania. Wynika to przypuszczalnie z aktywacji połączeń tych samych komórek z innymi ośrodkami. [27] Inne badania wykazało, że projekcje z BLA do przyśrodkowo- centralnego jądra ciała migdałowego CeM (Centromedial Amygdala) są zaangażowane w warunkowanie strachu i zagrożenia, natomiast projekcje BLA do jądra półleżącego (NaC- Nucleus Accumbens) uczestniczą w warunkowaniu apetytywnym, z wykorzystaniem nagrody. [28] Wyniki takie trudne byłyby do osiągnięcia przez nieodróżnicowaną stymulację całego ośrodka neuronalnego.

Jak wspomniano wyżej, inną kluczową w PTSD strukturą jest hipokamp, któremu przypisuje się między innymi rolę w kodowaniu kontekstu podczas warunkowania zagrożenia. PTSD charakteryzuje zaburzeniami pamięci takim jak intruzywne wspomnienia traumy i zniekształcenie jej obrazu. W jednym z badań ograniczono ekspresję opsyn ChR-2 do komórek zakrętu zębatego hipokampa (DG- Dental Gyrus), aktywowanych w danym kontekście, czyli komórek tworzących tzw. engram (śląd pamięciowy) wspomnienia. Następnie przeniesiono myszy do innego otoczenia (kontekstu) i poddano szokowi elektrycznemu z jednoczesną optyczną stymulacją komórek DG tworzących engram poprzedniego otoczenia. W wyniku tej procedury gryzonie wykazywały reakcję zastygania (*freezing*) w poprzednim kontekście, tak jak gdyby to w nim odbyło się warunkowanie. Udało się w ten sposób stworzyć „fałszywe wspomnienie” strachu. Co więcej, aktywacja tego „wspomnienia” przez optyczną stymulację w całkowicie odmiennym kontekście była wystarczająca do zwiększenia reakcji strachu (zastygania) [29]

Analizowano również mechanizm zaburzeń pamięci i częściowej amnezji związanej z traumą. Myszy poddano warunkowaniu szokiem elektrycznym

w określonym kontekście, jednocześnie odtwarzając sygnał dźwiękowy w przypadkowych interwałach, niezwiązanych z szokiem. Normalnie, procedura ta skutkowałą skojarzeniem bodźca awersyjnego z kontekstem, a nie z tonem, który nie przewidywał szoku. W celu symulowania zaburzeń pamięci związanych z traumą podobnych do PTSD u myszy wykorzystano śródotrzewne podanie kortykosteronu będącego głównym hormonem stresu gryzoni. Myszy po podaniu kortykosteronu wykazywały zaburzony wzorzec pamięciowy, zwiększone zastygnięcie w reakcji na sygnał dźwiękowy i względnie zmniejszoną reakcję strachu związaną z kontekstem. Odpowiada to hipermnemii pewnych aspektów traumatycznego wydarzenia i zaburzonej pamięci jej szczegółów. Sugeruje się, że aberracje te wynikają z zaburzenia neuroplastyczności w hipokampie przez działanie hormonów stresu. Aby uwidocznić zaangażowane struktury, wykorzystano stymulację optogenetyczną do inhibicji lub aktywacji pola CA1 hipokampa. Inhibicja CA1 podczas warunkowania strachu skutkowałą zaburzeniami pamięci odpowiadającymi tym po podaniu kortykosteronu, natomiast pobudzenie CA1 u myszy które otrzymały kortykosteron zapobiegało powstawaniu podobnego do PTSD wzorca pamięci. [30] Badanie to wskazuje również na potencjał rekontekstualizacji w terapii PTSD. Ponowne wystawienie gryzonia na kontekst, w którym odbyło się warunkowanie (otoczenie +sygnał dźwiękowy) skutkowałą zmianą wzorca pamięciowego z podobnego do PTSD na normalny. Konwersji tej zapobiegała optyczna inhibicja CA1 w trakcie rekontekstualizacji, co wskazuje na udział hipokampa w tym procesie. Efekt rekontekstualizacji wynikać może z aktywacji kompletnego, a nie tylko częściowego wspomnienia traumy i umożliwić jego rekonsolidację i prawidłową integrację w system pamięci. [30]

Badania optogenetyczne koncentrowały się również na potencjalnych mechanizmach zapobiegania rozwojowi PTSD. Jednym z czynników rozwoju PTSD wskutek dramatycznego wydarzenia jest wcześniejsza ekspozycja na inną traumę. Może to być wynikiem zaburzenia aktywności przyśrodkowej kory przedczołowej (mPFC- medial Prefrontal Cortex). W badaniu koncentrującym się na tym mechanizmie zastosowano schemat pojedynczego przedłużonego stresu SPS (Single Prolonged Stress) w celu indukcji modelu PTSD. Schemat ten polega na podaniu gryzonia serii awersyjnych bodźców jednego dnia i następnie pozostawienie bez ingerencji na czas 7 dni. Zwierzęta poddane tej procedurze wykazywały zaburzenia wygaszania strachu jak i hipoaktywność regionu infralimbicznego mPFC. Codzienna optogenetyczna stymulacja lewego regionu infralimbicznego mPFC podczas inkubacyjnego 7-dniowego okresu po SPS zapobiegła zaburzeniom wygaszania strachu podczas nowej procedury warunkowania. Sugeruje

to, że zwiększenie aktywności lewego regionu infralimbicznego mPFC wiąże się z wzrostem rezyliencji zwierząt na nowe stresory.[31] Aktywacja vmPFC w ludzkim mózgu np za pomocą stymulacji przezczaszkowej może prezentować ścieżkę terapii nieadaptacyjne strachu. [31] Próbowano również manipulować aktywnością mPFC w modelach współwystępowania PTSD oraz zaburzeń spożycia alkoholu (AUD). Nadmierne spożycie alkoholu, często w celu „samoleczenia” lęku zakłóca funkcję kory przedczołowej, której dysfunkcja zaburza wygaszanie strachu, co z kolei utrudnia terapię PTSD wytwarzając rodzaj błędnego koła. Symulując tą współchorobowość, wystawiono myszy na chroniczne działanie etanolu po procedurze warunkowania strachu. Następnie, podczas ponownej ekspozycji na bodźce warunkowania optogenetycznie inhibowano obszar przedlimbiczny mPFC. W dalszym ciągu poddano gryzonię procedurze wygaszania strachu. Hamowanie obszaru przedlimbicznego w okresie rekonsolidacji pamięci ułatwiło wygaszanie strachu, obniżyło zastyganie i zapobiegło negatywnemu efektowi etanolu na proces wygaszania. [32] Obniżenie aktywności obszaru przedlimbicznego mPFC w trakcie procesu rekonsolidacji może obniżyć sygnały promujące strach w śladzie pamięciowym. [32]

Bardzo często PTSD towarzyszą zaburzenia snu, które łączą się również z pogorszeniem symptomatologii. Sam sen uważny jest istotny w procesach uczenia i konsolidacji pamięci. Przez optogenetyczną stymulację komórek produkujących MCH (Melatonin Concentrating Hormone- Hormon Koncentrujący Melatoninę) w bocznym podwzgórzu udało się wydłużyć sen REM u gryzoni poddanych wspomnianemu już protokołowi SPS. Wydłużenie REM korelowało z lepszymi wynikami wygaszania strachu (proces zależny od neuroplastyczności i uczenia). Wskazuje to na potencjał wykorzystania leków wydłużających sen REM takich jak melatonina, bupropion czy rezerpina w terapii PTSD.

PODSUMOWANIE

Optogenetyka jest metodą otwierającą nowe możliwości badania i zrozumienia neurobiologicznych podstaw funkcjonowania mózgu w zdrowiu i w chorobie. Posiada ona potencjał rozjaśnienia złożonych mechanizmów leżących u podstawy zaburzeń psychiatrycznych, pozwalając na precyzyjną manipulację neuronalną w żywych, swobodnie poruszających się organizmach. Trwający rozwój optogenetyki pozwala na uzyskanie coraz mniej inwazyjnej stymulacji przy zwiększaniu rozdzielczości metody do pojedynczych komórek. Pełniejszy potencjał optogenetyki ujawnia się przy jej integracji z innymi zaawansowanymi

narzędziami neuronauki. Należy jednak pamiętać o ograniczeniach tej metody – przeprowadzane za jej pomocą badania wykonuje się jedynie na zwierzętach eksperymentalnych, a wyniki tylko częściowo można przenieść na organizm ludzki. Ponadto, mimo zalet tej metody w pracy naukowej, jest ona odległa od aplikacji terapeutycznych w dziedzinie psychiatrii, choć sytuacja ta różni się przykładowo w okulistyce. Już teraz trwają badania kliniczne nad wykorzystaniem optogenetyki w celu przywrócenia widzenia u pacjentów z zwyrodnieniem siatkówki. [13, 33] Warto pamiętać również o dylematach etycznych związanych z potencjalnym zastosowaniem optogenetyki w ludzkim mózgu. [34] Optogenetyka może jednak pomóc w identyfikacji celi i schematów dla terapii takich jak DBS (Deep-Brain Stimulation- Głęboka Stymulacja Mózgu) czy TBS (Transcranial Brain Stimulation- Przechiaszkowa Stymulacja Mózgu) [13] Uzyskane dzięki optogenetyce zrozumienie neuronalnych patomechanizmów zaburzeń psychiatrycznych, może otworzyć ścieżkę dla rozwoju nowych, odpowiadających podłożu choroby terapii.

REFERENCJE

1. World Health Organization. International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). Post-Traumatic Stress Disorder (6B40). World Health Organization; 2019. Accessed April 11, 2025. <https://icd.who.int>
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed, text rev. Post-Traumatic Stress Disorder (309.81). American Psychiatric Association Publishing; 2022.
3. Smith NDL, Cottler LB. The Epidemiology of Post-Traumatic Stress Disorder and Alcohol Use Disorder. *Alcohol Res.* 2018;39(2):113-120. PMID: 31198651; PMCID: PMC6561398.
4. Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, et al. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15057. Published 2015 Oct 8. doi:10.1038/nrdp.2015.57
5. Bilewicz M, Babińska M, Gromova A. High rates of probable PTSD among Ukrainian war refugees: the role of intolerance of uncertainty, loss of control and subsequent discrimination. *Eur J Psychotraumatol.* 2024;15(1):2394296. doi:10.1080/20008066.2024.2394296
6. Schrader C, Ross A. A Review of PTSD and Current Treatment Strategies. *Mo Med.* 2021;118(6):546-551.

7. Fitzgerald JM, DiGangi JA, Phan KL. Functional Neuroanatomy of Emotion and Its Regulation in PTSD. *Harv Rev Psychiatry*. 2018;26(3):116-128. doi:10.1097/HRP.0000000000000185
8. Garfinkel SN, Liberzon I. Neurobiology of PTSD: A review of neuroimaging findings. *Psychiatr Ann*. 2009;39(6):370–372, 376–381. doi:10.3928/00485713-20090527-01
9. Ressler KJ, Berretta S, Bolshakov VY, et al. Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells to circuits. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(5):273-288. doi:10.1038/s41582-022-00635-8
10. Alexandra Kredlow M, Fenster RJ, Laurent ES, Ressler KJ, Phelps EA. Prefrontal cortex, amygdala, and threat processing: implications for PTSD. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(1):247-259. doi:10.1038/s41386-021-01155-7
11. Fakhoury M. Optogenetics: A revolutionary approach for the study of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;106:110094. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110094
12. Nature Methods. Method of the Year 2010. *Nat Methods*. 2011;8(1):1. doi:10.1038/nmeth.f.321
13. Shirai F, Hayashi-Takagi A. Optogenetics: Applications in psychiatric research. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(6):363-372. doi:10.1111/pcn.12516
14. Zhang F, Gradinaru V, Adamantidis AR, et al. Optogenetic interrogation of neural circuits: technology for probing mammalian brain structures. *Nat Protoc*. 2010;5(3):439-456. doi:10.1038/nprot.2009.226
15. Kim CK, Adhikari A, Deisseroth K. Integration of optogenetics with complementary methodologies in systems neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(4):222-235. doi:10.1038/nrn.2017.15
16. Fenno L, Yizhar O, Deisseroth K. The development and application of optogenetics. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:389-412. doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113817
17. Wu M, Yang Y, Zhang J, Efimov AI, Vazquez-Guardado A, Li X, Zhang K, Wang Y, Gu J, Zeng L, Liu J, Riahi M, Yoon H, Kim M, Zhang H, Lee M, Kang J, Ting K, Cheng S, Zhang W, Banks A, Good CH, Cox JM, Pinto

- L, Huang Y, Kozorovitskiy Y, Rogers JA. Patterned wireless transcranial optogenetics generates artificial perception. *bioRxiv* [Preprint]. 2024 Sep 20:2024.09.20.613966. doi: 10.1101/2024.09.20.613966. PMID: 39345413; PMCID: PMC11429977.
18. Chen R, Gore F, Nguyen QA, Ramakrishnan C, Patel S, Kim SH, Raffiee M, Kim YS, Hsueh B, Krook-Magnusson E, Soltesz I, Deisseroth K. Deep brain optogenetics without intracranial surgery. *Nat Biotechnol.* 2021 Feb;39(2):161-164. doi: 10.1038/s41587-020-0679-9. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33020604; PMCID: PMC7878426.
19. Chen R, Gore F, Nguyen QA, Ramakrishnan C, Patel S, Kim SH, Raffiee M, Kim YS, Hsueh B, Krook-Magnusson E, Soltesz I, Deisseroth K. Deep brain optogenetics without intracranial surgery. *Nat Biotechnol.* 2021 Feb;39(2):161-164. doi: 10.1038/s41587-020-0679-9. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33020604; PMCID: PMC7878426.
20. Emiliani V, Cohen AE, Deisseroth K, Häusser M. All-Optical Interrogation of Neural Circuits. *J Neurosci.* 2015 Oct 14;35(41):13917-26. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2916 15.2015. PMID: 26468193; PMCID: PMC4604230.
21. Lafferty CK, Christinck TD, Britt JP. All-optical approaches to studying psychiatric disease. *Methods.* 2022;203:46-55. doi:10.1016/j.ymeth.2021.07.007
22. Fernandez-Ruiz A, Oliva A, Chang H. High-resolution optogenetics in space and time. *Trends Neurosci.* 2022;45(11):854-864. doi:10.1016/j.tins.2022.09.002
23. Kanta V, Pare D, Headley DB. Closed-loop control of gamma oscillations in the amygdala demonstrates their role in spatial memory consolidation. *Nat Commun.* 2019;10(1):3970. Published 2019 Sep 3. doi:10.1038/s41467-019-11938-8
24. Steinberg EE, Christoffel DJ, Deisseroth K, Malenka RC. Illuminating circuitry relevant to psychiatric disorders with optogenetics. *Curr Opin Neurobiol.* 2015;30:9 16. doi:10.1016/j.conb.2014.08.004
25. Johansen JP, Hamanaka H, Monfils MH, et al. Optical activation of lateral amygdala pyramidal cells instructs associative fear learning. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(28):12692-12697. doi:10.1073/pnas.1002418107

26. Daviu N, Bruchas MR, Moghaddam B, Sandi C, Beyeler A. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress*. 2019;11:100191. Published 2019 Aug 13. doi:10.1016/j.ynstr.2019.100191
27. Tye KM, Prakash R, Kim SY, et al. Amygdala circuitry mediating reversible and bidirectional control of anxiety. *Nature*. 2011;471(7338):358-362. doi:10.1038/nature09820
28. Namburi P, Beyeler A, Yorozu S, et al. A circuit mechanism for differentiating positive and negative associations. *Nature*. 2015;520(7549):675-678. doi:10.1038/nature14366
29. Ramirez S, Liu X, Lin PA, et al. Creating a false memory in the hippocampus. *Science*. 2013;341(6144):387-391. doi:10.1126/science.1239073
30. Al Abed AS, Ducourneau EG, Bouarab C, Sellami A, Marighetto A, Desmedt A. Preventing and treating PTSD-like memory by trauma contextualization. *Nat Commun*. 2020;11(1):4220. Published 2020 Aug 24. doi:10.1038/s41467-020-18002-w
31. Canto-de-Souza L, Demetrovich PG, Plas S, et al. Daily Optogenetic Stimulation of the Left Infralimbic Cortex Reverses Extinction Impairments in Male Rats Exposed to Single Prolonged Stress. *Front Behav Neurosci*. 2021;15:780326. Published 2021 Dec 20. doi:10.3389/fnbeh.2021.780326
32. Smiley CE, McGonigal JT, Nimchuk KE, Gass JT. Optogenetic manipulation of the prelimbic cortex during fear memory reconsolidation alters fear extinction in a preclinical model of comorbid PTSD/AUD. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(11):3193-3206. doi:10.1007/s00213-021-05935-3
33. Sakai D, Tomita H, Maeda A. Optogenetic Therapy for Visual Restoration. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15041. Published 2022 Nov 30. doi:10.3390/ijms232315041
34. Faltus T, Freise J, Fluck C, Zillmann H. Ethics and regulation of neuronal optogenetics in the European Union. *Pflugers Arch*. 2023;475(12):1505-1517. doi:10.1007/s00424-023-02888-8

MELATONINA JAKO LEK WSPOMAGAJĄCY W TERAPII PCOS

**Julia Parkolap, Rafał Górka, Patryk Adamczyk,
Piotr Głodek, Aleksandra Kaluża**

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

Abstrakt: Zespół policystycznych jajników (PCOS) to choroba endokrynologiczna, z którą boryka się na co dzień wiele kobiet, przede wszystkim w wieku reprodukcyjnym. Pomimo dostępnych kryteriów diagnostycznych i intensywnych badań naukowych, etiopatogeneza PCOS pozostaje niejasna. Oprócz cech najbardziej charakterystycznych: braku lub zmniejszoną częstotliwością owulacji u kobiet z PCOS, odkryto również inne zaburzenia w przebiegu tej choroby – jedno z nich to zaburzenia snu. Na poziomie komórkowym, PCOS, jak wiele innych chorób metabolicznych, wykazuje zaburzenia w jakości i ilości mitochondrialnego materiału genetycznego, ze względu na niewyważony bilans stresu oksydacyjnego. Z powyższych względów, obiecujące działanie zdaje się mieć melatonina – znana jako naturalny środek nasenny, a także jako substancja silnie antyoksydacyjna, która jest w stanie usuwać reaktywne formy tlenu i przywracać równowagę oksydacyjno-redukcyjną komórki. Według badań analizowanych w tej pracy przeglądowej, melatonina zwiększa rezerwę jajnikową pacjentek, poprawia jakość komórek jajowych oraz zmniejsza problemy związane ze snem u kobiet z PCOS, pozytywnie oddziałując na geny endogenego zegara biologicznego. Owe wyniki napawają nadzieją na nowe i skuteczne leczenie, w którym melatonina może odgrywać kluczową rolę, bądź być leczeniem wspomagającym. Istnieje jednak potrzeba dalszych badań, w których schemat terapeutyczny byłby dokładnie skonstruowany oraz użyta byłaby melatonina, której stężenie zostało wcześniej oznaczone w przebiegu badań laboratoryjnych.

Słowa kluczowe: dysfunkcja mitochondrialna, melatonina, PCOS, stres oksydacyjny

Abstract: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder that many women, primarily of reproductive age, face on a daily basis. Despite available diagnostic criteria and intensive scientific research, the aetiopathogenesis of PCOS remains unclear. In addition to the most characteristic feature: the absence or reduced frequency of ovulation in women with PCOS, other abnormalities in the course of this disease have also been discovered - one of them being sleep disorders. At the cellular level, PCOS, like many other metabolic diseases, shows abnormalities in the quality and quantity of mitochondrial genetic material, due to an unbalanced balance of oxidative stress. For the above reasons, melatonin - known as a natural sleep aid and also as a potent antioxidant

able to scavenge reactive oxygen species and restore the oxidation-reduction balance of the cell - seems to have a promising effect. According to the studies analysed in this review, melatonin increases ovarian reserve of patients, improves oocyte quality and reduces sleep-related problems in women with PCOS by positively influencing the endogenous biological clock genes. These results fill us with hope for a new and effective treatment, in which melatonin may play a key role or be an adjunctive treatment. There is, however, a need for further studies in which the therapeutic regimen is carefully constructed and melatonin, the concentration of which has previously been determined by laboratory tests, is used.

Keywords: melatonin, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, PCOS

WSTĘP

Zespół policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome*, PCOS; znany również jako zespół Stein-Leventhala) stanowi jedną z najczęściej występujących endokrynopatii, której częstość szacuje się nawet na 11% w populacji kobiet w wieku rozrodczym na całym świecie [1]. Skala występowania tego zespołu sprawia, że problem nabiera szczególnego znaczenia nie tylko w kontekście medycznym, lecz również w odniesieniu do jakości życia i dobrostanu psychicznego kobiet zmagających się z tą jednostką chorobową. Pomimo wieloletnich badań, do chwili obecnej nie opracowano jednego, skutecznego farmakoterapeutyku, którego stosowanie umożliwiłoby całkowite wyeliminowanie objawów PCOS. Objawy kliniczne w każdym przypadku wynikają z nieprawidłowej morfologii lub zaburzeń czynnościowych jajników, co zaburza ich aktywność hormonalną i prowadzi do anowulacji bądź nieregularnych cykli owulacyjnych [2]. W tym kontekście szczególnego znaczenia nabiera aspekt psychologiczny, zwłaszcza problem niepłodności, który stanowi istotne obciążenie dla zdrowia psychicznego pacjentek. PCOS, poza konsekwencjami reprodukcyjnymi, niesie także poważne implikacje metaboliczne. Jedną z tychże implikacji jest insulinooporność, której obecność wiąże się z podwyższonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 (ang. *diabetes mellitus type 2*, DM2) [2,3]. Wielowątkowość tej choroby sprawia, iż mimo licznych badań naukowych w tym zakresie, jej etiopatogeneza pozostaje nieznana. Ten fakt motywuje liczne zespoły badawcze do poszukiwania nowych mechanizmów uzasadniających proces chorobowy oraz na podstawie stworzonych modeli, proponowanie potencjalnych leków.

W ostatnich latach w centrum zainteresowania znalazły się zagadnienia związane ze stresem oksydacyjnym oraz dysfunkcją mitochondriów jako

potencjalnymi czynnikami patogenetycznymi [4,5]. Zidentyfikowano także nowe kierunki terapeutyczne, których celem jest modyfikacja tych procesów. Szczególną uwagę zwrócono na melatoninę – endogenne hormon regulujący rytm dobowy, tradycyjnie wykorzystywany jako środek wspomagający zasypianie – która w badaniach wykazuje właściwości antyoksydacyjne [6]. Melatonina może przyczyniać się do przywracania równowagi metabolicznej w warunkach nasilonej produkcji reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS), które odgrywają kluczową rolę w dysfunkcji oocytów, nasileniu procesów zapalnych oraz progresji objawów PCOS [4,6]. Z tego względu substancja ta rozważana jest jako potencjalny środek wspomagający w terapii PCOS, ukierunkowany na minimalizację stresu oksydacyjnego i stabilizację funkcji mitochondrialnych [4,7]. Celem niniejszej pracy przeglądowej jest ponowna analiza mechanizmów mitochondrialnych i molekularnych uczestniczących w patogenezie PCOS, ocena ich wpływu na zdrowie kobiet oraz przedstawienie możliwości terapeutycznych związanych ze stosowaniem melatoniny jako środka wspomagającego w leczeniu tego zespołu.

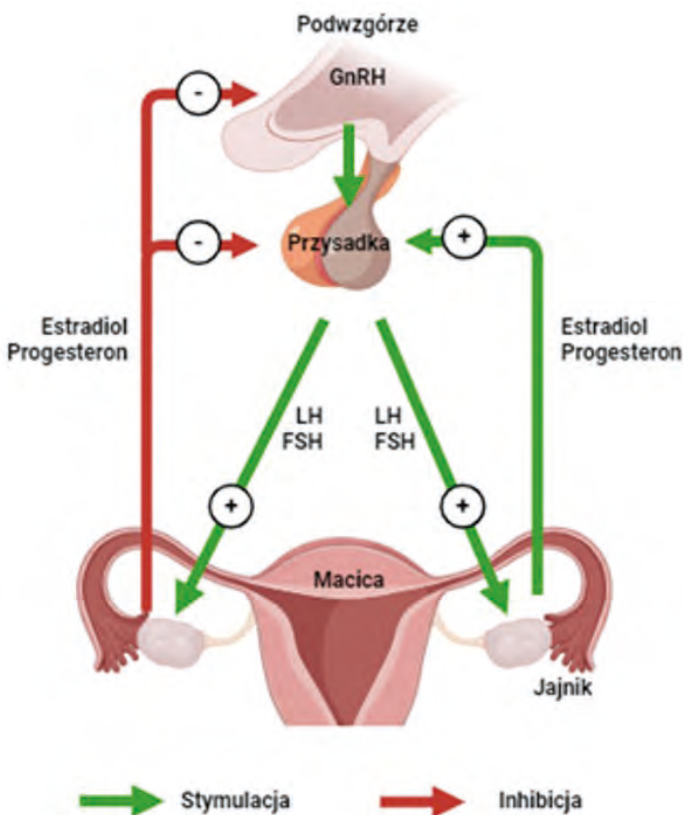
CHARAKTERYSTYKA PCOS

Zespół policystycznych jajników to przewlekła choroba metaboliczna i endokrynologiczna, wynikająca z zaburzenia równowagi hormonalnej w osi podwzgórze–przysadka–jajnik. Owe zaburzenia z kolei prowadzą do zaburzeń owulacji i nieprawidłowej, policystycznej budowy jajników, widocznej w badaniu ultrasonograficznym (USG). Wspomniany stan manifestuje się obniżoną rezerwą jajnikową i mniejszą szansą na zajście w ciążę. Ze względu na komplikacje towarzyszące tej chorobie stworzono kryteria, które obecnie wykorzystuje się w diagnostyce PCOS. Są to kryteria rotterdamские (2004), według których rozpoznanie choroby opiera się na obecności przynajmniej dwóch z trzech cech:

1. objawy kliniczne i/lub biochemiczne hiperandrogenizmu (np. hirsutyizm, trądzik, łysienie typu męskiego);
2. rzadkie lub brak owulacji (najczęściej objawiające się nieregularnymi miesiączkami);
3. policystyczna morfologia jajników w badaniu USG (≥ 20 pęcherzyków o średnicy 2–9 mm i/lub objętość jajnika ≥ 10 cm³).

W obrazie klinicznym często obserwuje się cechy wirylizacji, takie jak: nadmierne owłosienie (hirsutyizm), które jest oceniane według pięciostopniowej

skali Ferrimana-Gallweya (0-4), trądzik, obniżony głos, łysienie głowowe typu męskiego (przesunięcie linii włosów i łysienie szczytu głowy), a także w niektórych przypadkach przerost łechtaczki [1,2]. Diagnostyka laboratoryjna obejmuje ocenę poziomu androgenów (testosteron całkowity, androstendion, siarczan dehydroepiandrosteron, czyli DHEA-S), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), a także gonadotropin: hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH). Charakterystyczny dla PCOS jest podwyższony stosunek LH:FSH oraz często znaczne podwyższenie DHEA-S. Podwyższenie ostatniego ze wskaźników było wykorzystywane m.in. w badaniach przedklinicznych do wywoływania stanu podobnego do PCOS u modeli zwierzęcych. Aby lepiej zrozumieć mechanizmy leżące u podstaw zaburzeń w PCOS, warto przyrzeć się fizjologii osi podwzgórze–przysadka–jajnik, która reguluje cykl miesięczkowy u zdrowych kobiet.



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-jajnik u kobiet zdrowych [opracowanie własne]

U kobiet zdrowych, podwzgorze wydziela gonadoliberynę (GnRH) w sposób pulsacyjny, co stymuluje przysadkę do wydzielania FSH i LH. FSH odpowiada za wzrost pęcherzyków jajnikowych, a LH za owulację. Estrogeny i progesteron działają zwrotnie hamująco, zapewniając równowagę hormonalną. W przypadku PCOS, wzrasta częstotliwość impulsów GnRH, co skutkuje przewagą wydzielania LH nad FSH (szybkie pulsacje GnRH prowadzą do preferencyjnego wydzielania LH, a wolniejsze pulsacje GnRH do większego wydzielania FSH). Taki profil hormonalny sprzyja nadprodukcji androgenów przez komórki osłonki jajnika oraz hamuje dojrzewanie pęcherzyków [2] – co skutkuje brakiem owulacji i występowaniem objawów hiperandrogenizmu. Źródło powyższego stanu jest wieloczynnikowe — obejmuje zarówno komponenty genetyczne, jak i środowiskowe [2,4,5]. Pierwsze źródło przywołuje na myśl terapię genową, która mimo rosnącego zainteresowania oraz ulepszeń technologicznych nadal pozostaje poza zasięgiem ręki w leczeniu konwencjonalnym. Natomiast w związku z drugim, jedną z głównych terapii początkowych pozostaje zmiana stylu życia na takie prowadzone podług zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO). Jednak w ostatnich latach rosnące zainteresowanie budzą substancje antyoksydacyjne, mogące wpływać na obniżanie poziomu stresu oksydacyjnego – zjawiska związanego z rozwojem PCOS. Jest to szczególnie interesujący temat ze względu na parę ważnych faktów.

DYSFUNKCJA MITOCHONDRIÓW W PCOS

Stres oksydacyjny jest pojęciem odnoszącym się do sytuacji, w której reaktywne formy tlenu, nie są w równowadze z czynnikami antyoksydacyjnymi. ROS mogą powodować liczne uszkodzenia komórkowe, w tym uszkodzenia materiału genetycznego, prowadząc do apoptozy. Obecność tego procesu zaobserwowano już wcześniej w innych chorobach przewlekłych takich jak: miażdżyca, czy choroba Parkinsona, ale również w karcenogenezie oraz w chorobach dziedzicznych [8]. Okazuje się jednak, że proces ten odgrywa również znaczącą rolę w PCOS. W przeprowadzonych badaniach, szczególnie podwyższona była produkcja nadtlenu ($O_2^{\cdot-}$), a także zmiana funkcjonalności dysmutazy nadtlenkowej czy zwiększona aktywność katalazy. Te trzy cechy mogą przyczyniać się do zaburzenia procesu dojrzewania komórek jajowych [9]. W celu oznaczenia uszkodzeń DNA, które są indukowane przez reaktywne formy tlenu wykorzystuje się markery: 8-oksoguanina (8-oxoG) oraz jej nukleozyd 8-okso-2'-deoksyguanozyna (8-OHdG), które powstają w wyniku reakcji ROS z DNA [10]. U kobiet z PCOS

zaobserwowano zwiększoną ilość uszkodzeń DNA w tkankach przy jednoczesnym obniżeniu ich poziomu w surowicy, co sugeruje upośledzoną aktywność enzymów naprawczych. Wykazano, że kobiety cierpiące na PCOS charakteryzują się przewlekłym stanem zapalnym o niskim nasileniu, które objawia się podwyższeniem stężenia białka C-reaktywnego (CRP). Dodatkowo, inne markery stresu oksydacyjnego, takie jak malonodialdehyd (MDA) oraz końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGEs), potwierdzają nasiloną peroksydację lipidów i dysfunkcję metaboliczną, które mogą odgrywać kluczową rolę w insulinooporności, otyłości czy zaburzeniach płodności u kobiet z PCOS. Według badań, zaburzany jest również metabolizm glukozy oraz droga sygnałowania insuliny – stąd mamy do czynienia z insulinoopornością u kobiet z PCOS. Z kolei podwyższone poziomy androgenów zwiększają produkcję reaktywnych form tlenu. W ten sposób powstaje błędne koło, w którym ROS nasilają insulinooporność, ta z kolei zwiększa produkcję androgenów, które dalej nasilają stres oksydacyjny. Z kolei zaburzenia szlaku tlenu azotu (NO) i jego niedobór w PCOS są kluczowym czynnikiem prowadzącym do: dysfunkcji owulacyjnych, przewlekłego braku owulacji, obniżonej jakości oocytów u pacjentek z PCOS [9]. Zespół policystycznych jajników, mimo swoich ogólnie przyjętych kryteriów, jest zaburzeniem silnie heterofenotypowym. Cecha ta nasuwa wniosek, iż każda pacjentka powinna otrzymać leczenie indywidualne, dostosowane do swoich potrzeb, objawów czy nawet typu na poziomie komórkowym. Jednak cechą łączącą wszystkie te kobiety jest zaburzenie owulacji, które wynika z zaburzonej funkcji jajników – a owo z kolei z nierównowagi między ROS oraz antyoksydantami, ponieważ „stres oksydacyjny wpływa negatywnie na pęcherzyki jajnikowe, zaburzając prawidłowy rozwój i dojrzewanie komórek jajowych” [9]. W prawidłowych warunkach mitochondria pełnią kluczową rolę w dojrzewaniu oocytów i regulacji hormonalnej, jednak w PCOS ich funkcja zostaje istotnie zaburzona. Wiele badań wykazało, że u osób cierpiących na PCOS występuje wiele defektów pochodzenia komórkowego i że w znacznej części przypadków są one związane z nieprawidłowościami mitochondrialnymi [19]. Głównie w zakresie ilości kopii mtDNA (mitochondrialnego DNA), które ulega licznym mutacjom oraz samo w sobie jest zmniejszone pod względem ilości [11,12,13]. Z kolei potencjał błony mitochondrialnej jest zmniejszony – to oznacza zmniejszoną wrażliwość błony komórkowej oraz jej zmniejszoną reaktywność względem środowiska. Tak samo obniżony jest poziom białka fuzji: Mfn2 (ang. *mitofusin-2*, mitofuzyna 2), który poprzez aktywację szlaku kinazy (typ JNK), prowadzi do nadmiernego powstawania lipidów i tym samym do prowokowania insulinooporności [14]. Podobne

działanie wykazuje obniżony poziom syntazy cytrynianowej, natomiast poziom fuzji mitochondrialnego białka Drp1 jest zwiększony [14], powodując nadmierną fragmentację mitochondriów. Części resztek mitochondriów generują z kolei ROS – te nie mogą być usunięte i neutralizowane do związków niereaktywnych w mitochondriach ze względu na ich nadmierną ilość. W konsekwencji dochodzi do zwiększonej aktywacji i ekspresji różnych typów inflamasomów w tym m.in.: Nf- κ B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) indukowanego NLRP3, który ostatecznie aktywuje czynniki zapalne takie jak IL-1 czy TNF- α [15], skutkując przewlekłym stanem zapalnym.

Te zmiany przyczyniają się zatem do nadprodukcji ROS, zaburzeń cyklu Krebsa i spadku produkcji ATP, a także do nieprawidłowej komunikacji między mitochondriami i ich fragmentacji. Wszystkie te właściwości nakładają się na przewlekły stan zapalny, któremu poddany jest organizm cierpiący na PCOS, tym samym powodując niszczenie materiału genetycznego i ekspresję nieprawidłowych białek [14].

PROBLEMY ZE SNEM U KOBIET Z PCOS

Sen to odwracalny proces fizjologiczny, w którym organizm w mniejszym stopniu reaguje na bodźce zewnętrzne oraz pozostaje we względnie bezruchu, a tym samym charakteryzuje się cykliczną aktywnością mózgu w fazach REM oraz NREM. Głównym celem tych procesów jest regeneracja organizmu (odbudowa funkcji kognitywnych, konsolidacja pamięci, tworzenie komórek układu odpornościowego). Przerywany sen prowadzi do zaburzenia procesów odbudowy i regeneracji między innymi neuronów, co w dłuższej perspektywie prowadzi do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych takich jak choroba Alzheimera. Sen i satysfakcję z niego można oceniać w różnych wymiarach i w różnych skalach, jednak tym, co łączy około 35% kobiet z PCOS to bezdech senny (ang. *obstructive sleep apnea*, OSA) [16]. To schorzenie to powtarzalne zapadnięcie się górnych dróg oddechowych w trakcie snu, skutkujące co najmniej dziesięciosekundowym brakiem oddechu. Niekiedy skutkuje ono wybudzaniem się, a niekiedy osoby nieświadomie cierpiące z powodu OSA, zgłaszają znaczną senność w ciągu dnia. Wśród zaburzeń snu można wymienić słabą jakość snu (płytki sen, niewiele faz REM w ciągu nocy), zaburzenia wzorców snu (zmiana rytmu dobowego) czy zaburzenia dotyczące długości snu. Fakt ten sprawia, że osoby cierpiące z powodu OSA, nie doświadczają pełnej regeneracji w trakcie snu. Z tego powodu procesy regeneracyjne i eliminacji ROS są zaburzone [16,17].

MELATONINA JAKO SUBSTANCJA TERAPEUTYCZNA

Melatonina, znana powszechnie jako „hormon snu”, odgrywa istotną rolę w regulacji procesu zasypiania oraz podtrzymywania snu, choć nie jest jedynym hormonem wpływającym na ten proces. Wytwarzana jest w szyszynce i jej działanie odbywa się głównie na poziomie jądra nadskrzyżowaniowego, które odpowiada za regulację rytmu dobowego w organizmie oraz cyklu sen-czuwanie [17]. Proces ten jest synchronizowany głównie przez światło dzienne, odbierane przez siatkówkę oka i przekazywane impulsami do innych części organizmu, co pozwala na utrzymanie cyklu sennego. Ponadto, organizm kobiety jest zsynchronizowany z zegarem biologicznym związanym z osią podwzgórze-przysadka-jajnik. Wiadome jest również, że kobiety z PCOS, którym udało się wypracować rutynę regularnego zasypiania, zmagają się z mniejszym nasileniem objawów [18]. Badania wykazały, że kobiety chorujące na PCOS mają obniżony poziom melatoniny w surowicy krwi i często skarżą się na problemy ze snem, które jednak nie są odbierane jako wpływające znacząco na ich codzienne funkcjonowanie [19]. Poza swoimi pro-sennymi właściwościami, melatonina pełni również funkcję silnie antyoksydacyjną. Melatonina oraz jej metabolity, takie jak AFMK (ang. *N1-Acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine*), potrafią bezpośrednio neutralizować szkodliwe cząsteczki, takie jak wolne rodniki hydroksylowe ($\bullet\text{OH}$), anionorodnik ponadtlenkowy ($\text{O}_2^{\bullet-}$), tlen singletowy ($^1\text{O}_2$) oraz nadtlenek wodoru (H_2O_2), chroniąc tym samym lipidy błon komórkowych, białka i DNA przed uszkodzeniami oksydacyjnymi [20,21]. Melatonina nie tylko neutralizuje reaktywne formy tlenu (ROS), ale także wzmacnia endogenne mechanizmy obronne organizmu, stymulując dysmutazę ponadtlenkową (Mn-SOD, Cu/Zn-SOD), enzymy odpowiedzialne za przekształcanie $\text{O}_2^{\bullet-}$ w mniej szkodliwy H_2O_2 . Dodatkowo, zwiększa aktywność GPx (ang. *glutathione peroxidase*, peroksydaza glutationowa) oraz GR (ang. *glutathione reductase*, reduktaza glutationowa), co wspomaga detoksykację nadtlenków i utrzymanie prawidłowego poziomu zredukowanego glutationu, a także indukuje syntezę HSPs (ang. *heat shock proteins*, białka szoku cieplnego), które chronią komórki przed stresem oksydacyjnym [22]. Mitochondria, które są szczególnie wrażliwe na stres oksydacyjny, odgrywają kluczową rolę w patogenezie PCOS. Melatonina działa ochronnie na mitochondria, zmniejszając fragmentację mitochondriów. Reguluje białka związane z dynamiką mitochondrialną: zwiększa ekspresję Mfn2, odpowiedzialnej za fuzję mitochondriów [23], oraz hamuje aktywność Drp1, ograniczając nadmierną fragmentację. Ponadto, wspomaga poprawę funkcji łańcucha oddechowego

mitochondriów, stabilizując kompleksy I–IV, co zwiększa wydajność fosforylacji oksydacyjnej i produkcji ATP. Melatonina promuje również ochronę mtDNA przed mutacjami poprzez zdolność do penetracji macierzy mitochondrialnej i neutralizację ROS w bezpośrednim sąsiedztwie mtDNA [11]. Dzięki wielopłaszczyznowemu działaniu terapeutycznemu, melatonina stanowi obiecującą opcję leczenia w PCOS. Jej zdolność do neutralizowania ROS bezpośrednio w komórkach ziarnistych [21] oraz aktywacja endogennych enzymów antyoksydacyjnych, takich jak Mn-SOD i GPx [22], prowadzi do redukcji stresu oksydacyjnego, który jest kluczowym czynnikiem patogenetycznym PCOS. Ponadto, melatonina chroni mitochondria nie tylko poprzez stabilizację dynamiki mitochondrialnej (zwiększenie ekspresji Mfn2 i hamowanie Drp1), co przywraca prawidłową funkcję mitochondriów w jajnikach [23]. Dodatkowo, modulacja szlaku SIRT1/PINK1/Parkin przez melatoninę ogranicza nadmierną mitofagię, zapobiegając degradacji uszkodzonych mitochondriów w komórkach ziarnistych [23,24]. Mechanizmy te mają istotne znaczenie dla poprawy rezerwy jajnikowej u pacjentek z PCOS, co potwierdzają wyniki randomizowanych badań klinicznych, w których suplementacja melatoniną zwiększała liczbę dojrzałych oocytów oraz poprawiała parametry ART. (ang. *assisted reproductive technology*, techniki wspomaganego rozrodu) [25]. Co ważne, obniżone stężenia melatoniny w płęczykach jajnikowych u kobiet z PCOS korelują nie tylko z zaburzeniami snu, ale także z nasileniem objawów metabolicznych [26]. Sugeruje to, że niedobór tego hormonu może być zarówno przyczyną, jak i skutkiem dysfunkcji w PCOS [19]. W kontekście metabolicznym, melatonina zmniejsza insulinooporność poprzez regulację autofagii wątrobowej (szlak p62/LC3) oraz hamowanie przewlekłego stanu zapalnego związanego z dysfunkcją mitochondriów [20,27]. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że melatonina przywraca prawidłową morfologię mitochondriów w komórkach ziarnistych, co może bezpośrednio przekładać się na poprawę jakości oocytów [8,28,29]. Mimo obiecujących wyników, autorzy podkreślają konieczność dalszych badań nad optymalnym dawkowaniem oraz długoterminowymi efektami suplementacji, zwłaszcza w kontekście zróżnicowanej odpowiedzi pacjentek z PCOS [29]. Podsumowując, melatonina, działając zarówno jako substancja wspomagająca mitochondria w ich odnowie, jak i modulator szlaków metabolicznych, wydaje się być kluczowym elementem wielokierunkowej strategii terapeutycznej w PCOS. Zmniejszenie stężenia melatoniny u kobiet z PCOS koreluje z zaburzeniami snu oraz nasileniem objawów metabolicznych i reprodukcyjnych, co może sugerować, że jej suplementacja może stanowić ważny element leczenia tego zespołu. Dodatkowo, stwierdzona korelacja

między stężeniem melatoniny a FSH sugeruje, że hormonalna interakcja między tymi związkami może mieć wpływ na funkcjonowanie jajników u kobiet z PCOS [19,30,31,32]. snu. Z tego powodu procesy regeneracyjne i eliminacji ROS są zaburzone [16,17].

INNE WŁAŚCIWOŚCI MELATONINY ZWIĄZANE Z RYTMEM DOBOWYM

Rytm dobowy to proces endogenne, który odpowiada za regulację rytmu sen-czuwanie. Wśród genów odpowiedzialnych za regulację tego rytmu badania wymieniają dwa geny: Bmal1 (ang. *brain and muscle antigen-like 1*) oraz Clock (ang. *circadian locomotor output cycles kaput*). Badania wskazują na to, że geny te odpowiadają za utrzymanie homeostazy fizjologicznej organizmu. Zaburzenia w ich budowie czy funkcjonowaniu dostrzega się między innymi w otyłości [33] czy w schorzeniach związanych z jajnikami [34]. Ich ekspresja, a tym samym synteza białek, była znacznie obniżona u kobiet z PCOS [23,35]. Potwierdzają to inne badania z wyciszaniem genów Clock, czy wykrywaniem mutacji w zakresie tego genu, które prowadziły do tych samych rezultatów i promowania stanu zapalnego [36,37]. Gen Clock jest też genem przyczyniającym się to autofagii mitochondriów. Melatonina z kolei, poza swoimi właściwościami antyoksydacyjnymi, posiada również właściwości regulujące ekspresję genów odpowiadających za cykl czuwania Clock i to właśnie ta właściwość zdaje się poprawiać rezerwę jajnikową równie dobrze jak antyoksydacyjne właściwości i ograniczanie stresu oksydacyjnego [23]. Melatonina może regulować ekspresję genu Clock przez co poprawiać regulację rytmu okołodobowego. Dokładniej mówiąc, melatonina działa dwutorowo na ekspresję genów rytmu dobowego. Po pierwsze bezpośrednio hamuje proteasomalną degradację czynników transkrypcyjnych genów zegara biologicznego, takich jak białko Bmal1. Po drugie – ogranicza degradację białek zegarowych (Cry i Per), które uczestniczą w mechanizmie negatywnego sprzężenia zwrotnego transkrypcji własnych genów (Clock i Bmal1) [26,37].

DYSKUSJA

Zespół policystycznych jajników (PCOS) należy do najczęściej występujących zaburzeń endokrynologicznych u kobiet w wieku rozrodczym, a jego etiopatogeneza nadal pozostaje niejasna. W literaturze wskazuje się na współdziałanie czynników genetycznych, metabolicznych oraz środowiskowych, jednak brak

jednego spójnego modelu patogenetycznego utrudnia wypracowanie jednolitych wytycznych terapeutycznych. W tym kontekście szczególną uwagę zwraca się na rolę stresu oksydacyjnego i dysfunkcji mitochondrialnych, które pełnią istotną funkcję w mechanizmach prowadzących do rozwoju PCOS. Melatonina, znana głównie jako regulator rytmu dobowego, została w ostatnich latach zaproponowana jako potencjalny czynnik terapeutyczny, którego działanie wykracza poza klasyczną regulację snu. Jej właściwości antyoksydacyjne i zdolność do ograniczania nadmiaru ROS wydają się szczególnie istotne w kontekście zaburzeń dojrzewania oocytów oraz przewlekłego stanu zapalnego obserwowanego u pacjentek z PCOS. Wyniki najnowszych badań wskazują na poprawę jakości oocytów oraz wzrost liczby owulacji po suplementacji melatoniną, jednakże dostępne dane pozostają ograniczone, a wyniki badań często niejednorodne. Niezbędne jest podkreślenie ograniczeń aktualnych doniesień. Po pierwsze, literatura w dużej mierze opiera się na niewielkich próbach badawczych lub modelach zwierzęcych, co utrudnia ekstrapolację wyników na populację pacjentek. Po drugie, brak jest standaryzacji schematów dawkowania. Fizjologiczna produkcja melatoniny w organizmie ludzkim wynosi 20–80 µg na dobę, natomiast minimalna dawka dostępna w suplementach komercyjnych to 1 mg. Dla porównania, w jednym z najnowszych badań [23] zastosowano dawkę 50 mg/kg m.c., co odpowiada około 3 g dla kobiety ważącej 60 kg. Różnice te unaocniają trudności w ustaleniu dawki terapeutycznie skutecznej. Kolejnym problemem pozostaje brak regulacji jakościowej suplementów melatoniny dostępnych na rynku. W Polsce preparaty te klasyfikowane są jako suplementy diety i nie podlegają procedurze badań klinicznych przed dopuszczeniem do obrotu. Zawartość substancji czynnej w produkcie może różnić się od deklarowanej, a dokumentacja ogranicza się do zgłoszenia w Głównym Inspektoracie Sanitarnym. Oznacza to, że nawet w przypadku ustalenia optymalnego schematu leczenia, praktyczna implementacja terapii melatoniną może być utrudniona ze względu na brak kontroli jakości. Podług analiz przeprowadzonych na grupach kobiet chorujących na PCOS wynika, że pacjentki stanowią populację heterogenną. Wyróżnia się cztery fenotypy (A–D), różniące się między sobą stopniem nasilenia objawów metabolicznych, hiperandrogenizmu oraz zaburzeń owulacji. Analiza skuteczności terapii melatoniną z uwzględnieniem fenotypu mogłaby znacząco zwiększyć wartość kliniczną prowadzonych badań, jednak tego rodzaju podejścia wciąż brakuje. Warto wskazać także na brak danych dotyczących długoterminowej skuteczności terapii melatoniną. Obecnie dostępne badania oceniają efekty krótkookresowe, a brak obserwacji typu follow-up uniemożliwia określenie trwałości uzyskanych rezultatów.

Co więcej, melatonina była testowana także w terapii innych schorzeń ginekologicznych, takich jak endometrioza, jednak wyniki pozostawały niejednoznaczne [37]. Fakt ten podkreśla, że skuteczność melatoniny nie powinna być traktowana jako uniwersalna dla wszystkich chorób o podłożu zapalnym i mitochondrialnym, lecz wymaga specyficznego podejścia w przypadku PCOS. Podsumowując, mimo że aktualne dane sugerują obiecujący potencjał melatoniny w terapii PCOS, konieczne jest prowadzenie dalszych badań obejmujących: (1) standaryzację dawek, (2) analizę efektów długoterminowych, (3) różnicowanie wyników w zależności od fenotypu PCOS oraz (4) kontrolę jakości preparatów dostępnych komercyjnie. Dopiero spełnienie tych warunków umożliwi wiarygodną ocenę miejsca melatoniny w terapii wspomagającej PCOS. Z drugiej jednak strony, poza subiektywnymi odczuciami większego zmęczenia w trakcie dnia po zażyciu melatoniny wieczorem dnia poprzedniego, substancja zdaje się nie posiadać skutków ubocznych.

WNIOSKI

Zespół policystycznych jajników pozostaje jednostką chorobową o złożonej i niejednoznacznie poznanej etiopatogenezie, co w dalszym ciągu utrudnia opracowanie spójnego modelu terapeutycznego. Leczenie konwencjonalne, choć przyczynia się do poprawy wybranych parametrów laboratoryjnych, nie rozwiązuje wszystkich problemów klinicznych, a także nie zapewnia pełnej poprawy jakości życia pacjentek, dodatkowo wiążąc się nierzadko z działaniami niepożądanymi. W tym kontekście melatonina stanowi substancję, której potencjalne zastosowanie wydaje się pewną możliwością, przede wszystkim dzięki właściwościom antyoksydacyjnym oraz zdolności do ograniczania nadmiaru reaktywnych form tlenu. Oprócz tych właściwości melatonina reguluje również ekspresję genów Clock, ujednolicając tym samym nie tylko rytm dobowy, ale oddziałując również na ekspresję białek w mitochondriach komórek jajników. Fakt ten zdaje się być przyszłościowym kierunkiem dalszych badań nad tematem PCOS. Dostępne badania sugerują możliwość poprawy rezerwy jajnikowej, zwiększenia liczby owulacji oraz poprawy jakości oocytów. Dopiero uzyskanie wyników dobrze zaprojektowanych badań klinicznych o dużej liczebności próby umożliwi jednoznaczne określenie miejsca melatoniny, bądź innych substancji regulujących Clock, w terapii PCOS.

REFERENCJE

1. Salari N, Nankali A, Ghanbari A, Jafarpour S, Ghasemi H, Dokaneheifard S, Mohammadi M. Global prevalence of polycystic ovary syndrome in women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024 Sep;310(3):1303-1314. doi: 10.1007/s00404-024-07607-x. Epub 2024 Jun 26. PMID: 38922413
2. Zhao, H., Zhang, J., Cheng, X. et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res* 16, 9 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01091-0>
3. Anagnostis P, Paparodis RD, Bosdou JK, Bothou C, Macut D, Goulis DG, Livadas S. Risk of type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome is associated with obesity: a meta-analysis of observational studies. *Endocrine.* 2021 Nov;74(2):245-253. doi: 10.1007/s12020-021-02801-2. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34176074
4. Yan H, Wang L, Zhang G, Li N, Zhao Y, Liu J, Jiang M, Du X, Zeng Q, Xiong D, He L, Zhou Z, Luo M, Liu W. Oxidative stress and energy metabolism abnormalities in polycystic ovary syndrome: from mechanisms to therapeutic strategies. *Reprod Biol Endocrinol.* 2024 Dec 26;22(1):159. doi: 10.1186/s12958-024-01337-0. PMID: 39722030; PMCID: PMC11670460.
5. Tharayil SP, Shukla P. Connecting the Dots: Mitochondrial Dysfunction, PCOS, and Insulin Resistance-Insights and Therapeutic Advances. *Int J Mol Sci.* 2025 Jun 28;26(13):6233. doi: 10.3390/ijms26136233. PMID: 40650016; PMCID: PMC12249811.
6. Nikmard F, Hosseini E, Bakhtiyari M, Ashrafi M, Amidi F, Aflatoonian R. The boosting effects of melatonin on the expression of related genes to oocyte maturation and antioxidant pathways: a polycystic ovary syndrome-mouse model. *J Ovarian Res.* 2022 Jan 20;15(1):11. doi: 10.1186/s13048-022-00946-w. PMID: 35057828; PMCID: PMC8781027.
7. Ziaei, S., Hasani, M., Malekahmadi, M. et al. Effect of melatonin supplementation on cardiometabolic risk factors, oxidative stress and hormonal profile in PCOS patients: a systematic review and meta-analysis

- of randomized clinical trials. *J Ovarian Res* 17, 138 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01450-z>
8. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(7):363-383. doi:10.1038/s41580-020-0230-3.
9. Awonuga AO, Camp OG, Abu-Soud HM. A review of nitric oxide and oxidative stress in typical ovulatory women and in the pathogenesis of ovulatory dysfunction in PCOS. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023;21:111. doi:10.1186/s12958-023-01159-6.
10. Chiorcea-Paquim AM. 8-oxoguanine and 8-oxodeoxyguanosine biomarkers of oxidative DNA damage: a review on HPLC-ECD determination. *Molecules.* 2022;27(5):1620. doi:10.3390/molecules27051620.
11. Dabravolski SA, Nikiforov NG, Eid AH, et al. Mitochondrial dysfunction and chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6279. doi:10.3390/ijms22126279.
12. Yang PK, Hsu MI, Chang HM, Chen SU, Yang YS. Changes in peripheral mitochondrial DNA copy number in metformin-treated women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):1-10. doi:10.1186/s12958-020-00665-1.
13. Xie C, Li Y, Li L, et al. Mitochondrial abnormality in ovarian granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome. *Mol Med Rep.* 2023;29(2):27. doi:10.3892/mmr.2023.13154.
14. Abdi A, Alizadeh M, Esmaeili A, et al. The effect of adipose-derived mesenchymal stem cell transplantation on ovarian mitochondrial dysfunction in letrozole-induced polycystic ovary syndrome in rats: the role of PI3K-AKT signaling pathway. *J Ovarian Res.* 2024;17(1):1-15. doi:10.1186/s13048-024-01434-1.
15. Finsterer J. Mitochondrial dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci.* 2023;30:1435-1442. doi:10.1007/s43032-022-01100-z.
16. Jafar NKA, Bennett CJ, Moran LJ, Mansfield DR. Beyond Counting Sheep: Exploring the Link between Polycystic Ovary Syndrome and Sleep Health. *Semin Reprod Med.* 2023;41(1-02):45-58. doi:10.1055/s-0043-1777724

17. Zafari Zangeneh F. Deregulated Brain's Central Clock Management on Sleep-Wake Behavior in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Melatonin & Sleep Pattern. *J Family Reprod Health*. 2022 Dec;16(4):229-238. doi: 10.18502/jfrh.v16i4.11348. PMID: 37465433; PMCID: PMC10350550.
18. Chu W, Li S, Liu Y, et al. Long-term environmental exposure of darkness induces hyperandrogenism in PCOS via melatonin receptor 1A and aromatase reduction. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:954186. doi:10.3389/fcell.2022.954186.
19. Li H, Liu M, Zhang C. Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have reduced melatonin concentrations in their follicles and have mild sleep disturbances. *BMC Womens Health*. 2022;22:79. doi:10.1186/s12905-022-01661-w.
20. Xie F, Zhang J, Zhai M, Liu Y, Hu H, Yu Z, Zhang J, Lin S, Liang D, Cao Y. Melatonin ameliorates ovarian dysfunction by regulating autophagy in PCOS via the PI3K-Akt pathway. *Reproduction*. 2021 Jun 7;162(1):73-82. doi: 10.1530/REP-20-0643. PMID: 33989172.
21. Lombardi LA, Mattos LS, Espindula AP, Simões RS, Sasso GRDS, Simões MJ, Soares-Jr JM, Florencio-Silva R. Effects of melatonin and metformin on the ovaries of rats with polycystic ovary syndrome. *F S Sci*. 2024 May;5(2):204-211. doi: 10.1016/j.xfss.2024.03.001. Epub 2024 Mar 12. PMID: 38484797.
22. Yi S, Zheng B, Zhu Y, Cai Y, Sun H, Zhou J. Melatonin ameliorates excessive PINK1/Parkin-mediated mitophagy by enhancing SIRT1 expression in granulosa cells of PCOS. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(1):E91-E101. doi:10.1152/ajpendo.00006.2020.
23. Chen W, Zhang H, Guo B, et al. Melatonin refines ovarian mitochondrial dysfunction in PCOS by regulating the circadian rhythm gene Clock. *Cell Mol Life Sci*. 2025;82(1):104. doi:10.1007/s00018-025-05609-9.
24. Postolache TT, Al Tinawi QM, Gagnoli C. The melatonin receptor genes are linked and associated with the risk of polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res*. 2024 Jan 13;17(1):17. doi: 10.1186/s13048-024-01343-1. PMID: 38217063; PMCID: PMC10787433.

25. Sadeghpour S, Ghasemnejad-Berenji M, Maleki F, et al. The effects of melatonin on follicular oxidative stress and ART outcomes in women with diminished ovarian reserve: a randomized controlled trial. *J Ovarian Res.* 2025;18:5. doi:10.1186/s13048-024-01584-0.
26. Hansda SR, Halder C. Uterine anomalies in cell proliferation, energy homeostasis and oxidative stress in PCOS hamsters, *M. auratus*: Therapeutic potentials of melatonin. *Life Sci.* 2021 Sep 15;281:119755. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119755. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34175318.
27. Zhang J, Zhang H, Guo B, et al. Melatonin attenuates hepatic oxidative stress by regulating the P62/LC3 autophagy pathway in PCOS. *Endocr Connect.* 2024;13(12):e240303. doi:10.1530/EC-24-0303.
28. Pilehvari S, Yavangui M, Paknahad E, Cheraghi Z, Ghorbani M. The Boosting Effects of Melatonin on the In Vitro Fertilization (IVF) of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Chonnam Med J.* 2023 Sep;59(3):188-193. doi: 10.4068/cmj.2023.59.3.188. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37840679; PMCID: PMC10570865.
29. Alesi S, Ee C, Moran LJ, Rao V, Mousa A. Nutritional Supplements and Complementary Therapies in Polycystic Ovary Syndrome. *Adv Nutr.* 2022 Aug 1;13(4):1243-1266. doi: 10.1093/advances/nmab141. PMID: 34970669; PMCID: PMC9340985.
30. Heydari T, Ramdass PVAK. Circadian rhythm disruption and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *AJOG Glob Rep.* 2025 Mar 20;5(2):100479. doi: 10.1016/j.xagr.2025.100479. PMID: 40292350; PMCID: PMC12032313.
31. Siemers KM, Klein AK, Baack ML. Mitochondrial dysfunction in PCOS: insights into reproductive organ pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13123. doi:10.3390/ijms241713123.
32. Zhou L, Chen H, Xu P, et al. Melatonin improves mitochondrial function in obese mice. *Front Endocrinol.* 2021;12:710519. doi:10.3389/fendo.2021.710519.
33. Wang S, Lin Y, Gao L, Yang Z, Lin J, Ren S, Li F, Chen J, Wang Z, Dong Z, Sun P, Wu B. PPAR- γ integrates obesity and adipocyte clock through epigenetic regulation of Bmal1. *Theranostics.* 2022 Jan 16;12(4):1589-1606. doi: 10.7150/thno.69054. PMID: 35198059; PMCID: PMC8825584.

34. Ding, M., Lu, Y., Huang, X., Xing, C., Hou, S., Wang, D., Zhang, C., Zhang, M., Meng, F., Liu, K., Liu, G., Zhao, J., Song, L. (2022). Acute hypoxia induced dysregulation of clockcontrolled ovary functions. *Frontiers in Physiology*, 13, Article 1024038. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1024038>.
35. Johnson BS, Krishna MB, Padmanabhan RA, Pillai SM, Jayakrishnan K, Laloraya M. Derailed peripheral circadian genes in polycystic ovary syndrome patients alters peripheral conversion of androgens synthesis. *Hum Reprod.* 2022 Jul 30;37(8):1835-1855. doi: 10.1093/humrep/deac139. PMID: 35728080.
36. Giebried J, Lorentz A. Relationship between the Biological Clock and Inflammatory Bowel Disease. *Clocks Sleep.* 2023 May 12;5(2):260-275. doi: 10.3390/clockssleep5020021. PMID: 37218867; PMCID: PMC10204364.
37. Jouffe C, Weger BD, Martin E, Atger F, Weger M, Gobet C, Ramnath D, Charpagne A, Morin-Rivron D, Powell EE, Sweet MJ, Masoodi M, Uhlenhaut NH, Gachon F. Disruption of the circadian clock component BMAL1 elicits an endocrine adaption impacting on insulin sensitivity and liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 Mar 8;119(10):e2200083119. doi: 10.1073/pnas.2200083119. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35238641; PMCID: PMC8916004.
38. Sirohi E, Gupta S, Tyagi S, Ashique S, Panigrahy UP, Jana R, Singh MK, Mukherjee S, Haider T. Assessing the role of drug interventions in the polycystic ovary syndrome model. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2025 Jul 31. doi: 10.1007/s00210-025-04493-1. Epub ahead of print. PMID: 40742410.

ZASTOSOWANIE ECHOLASERA W LECZENIU GUZKÓW TARCZYCY – INNOWACYJNA METODA TERAPEUTYCZNA W ENDOKRYNOLOGII

**Julia Strzelczyk, Natalia Cabak, Maja Butrym,
Maciej Białek, Tomasz Głowniak**

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

Abstrakt: Tarczyca to gruczoł wydzielania wewnętrznego zlokalizowany w przedniej części szyi, odpowiedzialny za produkcję hormonów regulujących metabolizm, rozwój i homeostazę. Guzki tarczycy stanowią powszechny problem kliniczny – dotyczą około 25% populacji, z czego ponad 90% to zmiany łagodne. Echolaser jest innowacyjną technologią termoablacji laserowej (LITT), stanowiącą minimalnie inwazyjną alternatywę dla leczenia łagodnych guzków tarczycy. Procedura oparta na przeszskórnym wprowadzeniu światłowodów do wnętrza zmiany umożliwia precyzyjne zniszczenie tkanki poprzez kontrolowaną martwicę koagulacyjną. Zabieg wykonywany jest ambulatoryjnie, pod kontrolą USG, bez potrzeby znieczulenia ogólnego, co przekłada się na wysoki komfort pacjenta i krótki czas rekonwalescencji. Efektywność metody potwierdzono w licznych badaniach klinicznych – osiągając średnią redukcję objętości guzków o 63,4% po 3 i 71,1% po 12 miesiącach. W porównaniu do chirurgii, echolaser pozwala uniknąć powikłań, blizn, zachować funkcje gruczołu i zminimalizować ryzyko uszkodzenia nerwu krtaniowego. Technologia ta znajduje także zastosowanie w leczeniu zmian prostaty, przystarczyc oraz guzów wątroby. Dalsze kierunki badań obejmują wieloosrodkowe, randomizowane analizy z długoterminową obserwacją oraz rozwój automatyzacji procedur ablacyjnych.

Słowa kluczowe: tarczyca, echolaser, guzy tarczycy, nieinwazyjna metoda, leczenie

Abstract: The thyroid is an endocrine gland located in the anterior part of the neck, responsible for producing hormones that regulate metabolism, development, and homeostasis. Thyroid nodules are a common clinical problem – they affect approximately 25% of the population, of which over 90% are benign lesions. Echolaser is an innovative laser-induced thermal therapy (LITT) technology, representing a minimally invasive alternative for the treatment of benign thyroid nodules. The procedure, based on percutaneous insertion of optical fibers into the lesion, enables

precise tissue destruction through controlled coagulative necrosis. The treatment is performed on an outpatient basis, under ultrasound guidance, without the need for general anesthesia, which translates into high patient comfort and a short recovery time. The effectiveness of the method has been confirmed in numerous clinical studies – achieving a nodule volume reduction of 63,4% after 3 months and 71,1% after 12 months. Compared to surgery, echolaser avoids complications, scarring, preserves gland function, and minimizes the risk of recurrent laryngeal nerve injury. This technology is also used in the treatment of prostate lesions, parathyroid glands, and liver tumors. Future research directions include multicenter randomized studies with long-term follow-up and the development of automated ablation procedures.

Keywords: thyroid, echolaser, thyroid nodules, noninvasive method, treatment

WPROWADZENIE

Gruczoł tarczowy zlokalizowany jest centralnie w przedniej części szyi. Pełni rolę gruczołu wydzielania wewnętrznego, produkując hormony tarczycy, takie jak tyroksynę (T₄), trójjodotyroninę (T₃) i kalcytoninę [1]. Hormony tarczycy pełnią istotną rolę w regulacji procesów metabolicznych, wzrostowych oraz licznych innych funkcji organizmu. Synteza oraz uwalnianie tych hormonów kontrolowane są przez układ sprzężeń zwrotnych określany jako oś podwzgórze–przysadka–tarczyca. Mechanizm regulacyjny opiera się na wzajemnej interakcji hormonu uwalniającego tyreotropinę- tyreoliberyny (TRH) produkowanej w podwzgórzu, tyreotropiny (TSH) wytwarzanej przez przedni płat przysadki oraz T₄ uwalnianej przez tarczycę, co zapewnia stabilność środowiska wewnętrznego organizmu (homeostazę). Hipotyreoza (niedoczynność tarczycy), powstająca w wyniku zmniejszonej aktywności gruczołu tarczowego, objawia się między innymi spowolnieniem czynności serca (bradykardią), obniżoną tolerancją na zimno, zaparciami, osłabieniem i wzrostem masy ciała. Z kolei hipertyreozą (nadczynność tarczycy), spowodowaną zwiększoną czynnością tarczycy, charakteryzuje się utratą masy ciała, obniżoną tolerancją na ciepło, biegunkami, delikatnym drżeniem kończyn oraz osłabieniem mięśniowym [2].

W gruczole tym zachodzą także procesy zapalne (np. zapalenie tarczycy), procesy autoimmunologiczne (np. choroba Hashimoto, Gravesa i Basedowa) oraz nowotwory (np. rak brodawkowaty, rak rdzeniasty oraz rak pęcherzykowy tarczycy) [1]. Rak brodawkowaty tarczycy stanowi około 84% wszystkich nowotworów tego gruczołu. Wraz z rakiem pęcherzykowym (≈4%) i onkocytarnym (≈2%) zaliczany jest do grupy dobrze zróżnicowanych raków tarczycy, wywodzących się z komórek pęcherzykowych [3]. Kluczowym składnikiem hormonów tarczycy

T3 i T4 jest jod, pierwiastek śladowy, absorbowany w jelicie cienkim. Główne źródła pokarmowe jodu obejmują jodowaną sól kuchenną, owoce morza, glony morskie oraz niektóre warzywa. Niedobór jodu prowadzi do obniżonej syntezy hormonów tarczycy, czego następstwem mogą być takie jednostki chorobowe, jak kretynizm, wole guzkowe, obrzęk śluzowaty (śniączka hipometaboliczna) [2].

Guzki tarczycy (w tym guzy nowotworowe) stanowią istotny klinicznie problem ze względu na ich powszechność – dotyczą około jednej czwartej populacji ogólnej (25%) [4]. Ich częstość występowania różni się w zależności od czynników takich jak wiek, płeć oraz obecność określonych czynników ryzyka. Istotnym zagadnieniem klinicznym jest precyzyjne różnicowanie guzków łagodnych od tych potencjalnie złośliwych, co wpływa na dalsze postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. Kilka ultrasonograficznych systemów oceny ryzyka, takich jak system raportowania i klasyfikacji obrazowej zmian tarczycy (Thyroid Imaging Reporting and Data Systems- TIRADS), pozwala na uniknięcie niepotrzebnych zabiegów inwazyjnych, takich jak biopsje u wielu pacjentów. Pierwszym krokiem w diagnostyce jest łatwo dostępna i mało kosztowna metoda - zastosowanie ultrasonografii. Jeśli konieczność dalszej diagnostyki zostanie potwierdzona, często wykonuje się biopsję aspiracyjną cienkoigłową; wyniki cytologiczne są zazwyczaj klasyfikowane według standardowego systemu raportowania cytologicznego. Większość guzków tarczycy (ponad 90%) okazuje się łagodna, nie dając objawów klinicznych i nie wymaga leczenia. Ważne jest jednak, aby w razie konieczności leczenia, zastosować jak najmniej inwazyjne metody, które pozwalają na zachowanie prawidłowej funkcji gruczołu tarczowego [4].

GRUCZOŁ TARCZOWY - BUDOWA I FUNKCJE

Nazwa gruczołu

Z grecko-angielskiego leksykonu autorstwa Liddella i Scotta wynika, że w starożytnej grece słowo *thyra* (gr. Θύρα) oznaczało „drzwi”. Od niego pochodzi rzeczownik *thyreos* (gr. Θυρεός), który używano na określenie kamienia blokującego drzwi lub dużej, prostokątnej tarczy przypominającej swoim kształtem właśnie drzwi. Z kolei od *thyreos* utworzono przymiotnik *thyreoidēs* (gr. θυρεοειδής), którym w starożytnej literaturze medycznej opisywano chrząstkę tarczową – strukturę anatomiczną przypominającą kształtem wspomnianą tarczę. Opis chrząstki tarczowej pod nazwą *thyreoid* (gr. θυρεοειδής) został wprowadzony w I-II wieku naszej ery przez Gallena, który wielokrotnie używał

tej nazwy w swoich badaniach. Starożytni naukowcy unikali jednak opisu gruczołu tarczowego, prawdopodobnie ze względu na jego ciężką do zrozumienia anatomię i sposób działania. Tarczycza jako gruczoł pierwszy raz opisana została dokładniej w XVI wieku przez Andreasa Vesalius w jego pracy zatytułowanej „De humani corporis fabrica libri septem” (łac. „O budowie ludzkiego ciała w siedmiu księgach”) [5].

“Secundum vero eadem ossa laryngis apponitur una glandula, ac secundum longitudinem sursum ad deorsum exposita, combibus & latam, ex qua totum spiritum humidum effundi arbitrantur.” (łac. „Do tychże kości krtani przylega gruczoł, rozciągnięty wzdłuż pionowo, szeroki, z którego sądzono, że wydziela się cały wilgotny duch (para).”) [6].

Rozwój gruczołu

Rozwój gruczołu tarczowego rozpoczyna się w pierwszym trymestrze życia płodowego, około piątego tygodnia ciąży i ulega zakończeniu pomiędzy dziewiątym a dziesiątym tygodniem. Struktura ta wywodzi się z odrębnych zawiązków: przyśrodkowego oraz bocznego. Zawiązek przyśrodkowy odpowiada za rozwój części pęcherzykowej gruczołu. Natomiast zawiązki boczne różnicują się w komórki przypęcherzykowe (C), które są odpowiedzialne za produkcję kalcytoniny.

Około dziesiątego tygodnia życia płodowego boczne zawiązki- prawy i lewy łączą się z przyśrodkowym, co prowadzi do uformowania charakterystycznej, dwupłatowej budowy gruczołu tarczowego. W trakcie dalszego rozwoju dochodzi do przemieszczenia tarczycy z jej pierwotnej lokalizacji w obrębie otworu śłepego u podstawy języka do docelowego położenia w przednio-dolnym odcinku szyi. Proces ten zachodzi wzdłuż przewodu tarczowo-językowego, który z czasem zanika w wyniku fizjologicznej inwolucji. Nieprawidłowości w migracji gruczołu tarczowego mogą prowadzić do wystąpienia wrodzonych anomalii, takich jak jego ektopowe położenie, przetrwały przewód tarczowo-językowy czy torbiele [7].

Anatomia gruczołu tarczowego - położenie, budowa płatów, unaczynienie

Gruczoł tarczowy jest intensywnie unaczynionym narządem dokrewnym, zlokalizowanym centralnie w przedniej części szyi, na poziomie kręgów C5–T1. Ze względu na jego bliskie położenie względem licznych kluczowych struktur, dokładna znajomość jego topografii ma szczególne znaczenie kliniczne, zwłaszcza w kontekście zabiegów operacyjnych [8]. Ma kształt motyla, znajduje się

z przodu i po bokach tchawicy, poniżej krtani i składa się z dwóch płatów — prawego i lewego — połączonych strukturą pośrednią, czyli cieśnią. Czasami z cieśni odchodzi trzeci płat zwany płatem piramidowym. Płaty mają kształt stożkowy i posiadają wierzchołek, podstawę, trzy powierzchnie — boczną, przyśrodkową i tylnoboczną — oraz dwa brzegi: przedni i tylny. Mają wymiary 5 x 2,5 x 2,5 cm i ważą około 25 g. Cieśń natomiast ma dwie powierzchnie — przednią i tylną — oraz dwa brzegi: górny i dolny [9].

Od strony przyśrodkowej tarczycy przylega bezpośrednio do przedniej powierzchni krtani i tchawicy. Jej powierzchnia brzuszna pokryta jest mięśniami podgnykowymi (m.in. mostkowo-tarczowym, łopatkowo-gnykowym i mostkowo-gnykowym), otoczonymi przez blaszkę środkową powięzi szyi. Boczne powierzchnie płatów tarczycy graniczą z mięśniem mostkowo-obojęzyczkowo-sutkowym, powięzią powierzchowną oraz mięśniem szerokim szyi (platysma). Dodatkowo w tej okolicy przebiega pochewka naczyń szyjnych, zawierająca tętnicę szyjną wspólną, żyłę szyjną wewnętrzną oraz nerw błędny. Od strony przyśrodkowej, w sąsiedztwie rowka tchawiczno-przełykowego, przebiega nerw krtaniowy wsteczny, który szczególnie blisko związany jest z lewym płatem gruczołu.

Cieśń tarczycy przykryta jest powierzchnie przez mięsień mostkowo-gnykowy i sąsiaduje bocznie z żyłami szyjnymi przednimi. Istotnym aspektem zabiegów chirurgicznych jest tzw. „przestrzeń niebezpieczna”, znajdująca się pomiędzy torebką gruczołu a otaczającą osłonką – zawiera ona bogatą sieć naczyń żylnych, której naruszenie może prowadzić do krwotoków zagrażającym życiu.

Zaopatrzenie w krew tętniczą zapewniają zwykle dwie tętnice tarczowe górne (odgałęzienia tętnic szyjnych zewnętrznych) oraz dwie tętnice tarczowe dolne (odchodzące od pnia tarczowo-szyjnego). U części osób występuje także dodatkowo tętnica tarczowa najniższa, dochodząca do gruczołu na poziomie cieśni. Przebieg tętnicy tarczowej dolnej względem nerwu krtaniowego wstecznego cechuje się dużą zmiennością anatomiczną – szczególnie istotną podczas procedur chirurgicznych. Choć klasyczne opisy anatomiczne zakładają typowy układ naczyniowy, liczne badania (zarówno sekcyjne, jak i obrazowe) potwierdzają istnienie wielu wariantów unaczynienia, co podkreśla potrzebę indywidualnego podejścia do pacjenta [8].

Jak już wyżej wspomniano, u pewnej części populacji możemy również zaobserwować dodatkowy płat gruczołu odchodzący od cieśni. Płat piramidowy jest uznawany za trzeci płat tarczycy, pochodzący z dolnego końca przewodu tarczowo-językowego. Jego częstość występowania w literaturze waha się od 12,3% do 61%, w zależności od metody badawczej (badania sekcyjne, śródoperacyjne)

[10, 11]. Niemniej, w badaniu przeprowadzonym w renomowanym ośrodku odsetek jego wykrycia wyniósł aż 80% [12]. Było to możliwe dzięki dokładnej analizie mikroskopowej tkanek szyi, nawet w przypadkach braku owego płata w preparacie makroskopowym oraz przeprowadzania ultrasonografii przedsekcyjnej. Dokładne badanie histopatologiczne wycinków tkanek z przedniej okolicy szyi umożliwiło większy odsetek wykrycia niż w innych badaniach, w których badacze korzystali z tomografii komputerowej, preparatów anatomicznych lub śródoperacyjnej identyfikacji wzrokowej.

Pomimo niewielkiej liczby badanych ($n=50$), 95% CI: [68,9–91,1%] potwierdza się wysoką częstość występowania płata piramidowego i wspiera tezę, że należy go uznawać za stały składnik anatomiczny gruczołu tarczowego [12].

Histologia gruczołu tarczowego - budowa pęcherzykowa, komórki pęcherzykowe, komórki C

Gruczoł tarczowy dzieli się na zraziki za pomocą przegród łącznotkankowych odchodzących od jego torebki. Każdy zrazik zawiera liczne pęcherzyki tarczycy, które stanowią podstawową jednostkę strukturalną i funkcjonalną tego narządu. Pęcherzyki te mają kształt kulisty, a ich ściana zbudowana jest z jednowarstwowego nabłonka sześciennego. Komórki te, pochodzące z endodermy, są odpowiedzialne za syntezę hormonów tarczycy. Pod mikroskopem ich wygląd zależy od aktywności- nieaktywne są płaskie z dużą ilością koloidu, podczas gdy aktywne są bardziej walcowate i zawierają znacznie mniej koloidu. Pęcherzyki wydzielają hormony takie jak tyroksyna (T4) i trójjodotyronina (T3) do krwi.

W przestrzeniach między pęcherzykami, a także w ich ścianach, znajdują się komórki C, zwane również parafollikularnymi. Pod mikroskopem widoczne są jako duże, wielokątne, słabo wybarwione, a ich jądro komórkowe ma kształt owalny. Pochodzą one z grzebienia nerwowego i produkują kalcytoninę – hormon, który sprzyja odkładaniu wapnia i fosforanów w kościach i innych tkankach, co prowadzi do obniżenia ich poziomu we krwi.

Pęcherzyki pełnią także funkcję magazynującą – ich światło wypełnia koloid, czyli tyreoglobulina – kwasochłonna glikoproteina, która barwi się dodatnio w reakcji PAS (Periodic Acid–Schiff- reakcja kwasu nadjodowego i odczynnik Schifffa). Struktura pęcherzyków utrzymywana jest dzięki delikatnej siateczce włókien retikuliny oraz gęstej sieci naczyń włosowatych oplatających miąższ gruczołu [9].

Funkcje tarczycy - regulacja metabolizmu, wpływ na układ sercowo-naczyniowy, rozwój układu nerwowego

Hormony tarczycy odgrywają kluczową rolę w regulacji procesów metabolicznych, które są niezbędne zarówno dla prawidłowego wzrostu i rozwoju organizmu, jak i dla utrzymania odpowiedniego tempa metabolizmu u dorosłych [13, 14, 15]. Ich poziom istotnie koreluje z masą ciała oraz wydatkiem energetycznym [16, 17, 18]. W nadczynności tarczycy nadmiar hormonów prowadzi do hipermetabolizmu, objawiającego się zwiększonym wydatkiem energetycznym spoczynkowym, utratą masy ciała, obniżeniem poziomu cholesterolu, nasileniem lipolizy i glukoneogenezy [19]. Z kolei niedoczynność tarczycy wiąże się z hipometabolizmem – obniżonym wydatkiem energetycznym, przyrostem masy ciała, podwyższonym poziomem cholesterolu oraz osłabieniem lipolizy i glukoneogenezy [20].

Hormony tarczycy stymulują zarówno lipogenezę, jak i lipolizę, jednak w warunkach podwyższonego stężenia przeważa efekt redukcji tkanki tłuszczowej. Hormony te wpływają na kluczowe szlaki metaboliczne odpowiedzialne za równowagę energetyczną poprzez regulację magazynowania i wydatkowania energii. Główne miejsca ich działania to mózg, tkanka tłuszczowa biała i brunatna, mięśnie szkieletowe, wątroba i trzustka [21]. Mechanizmy działania hormonów gruczołu tarczowego obejmują m.in. zróżnicowaną ekspresję ich transporterów, lokalną aktywację i inaktywację ligandów, obecność różnych izoform receptorów hormonów tarczycy (ang. Thyroid receptors- TR), a także aktywność korepresorów i koaktywatorów receptorów jądrowych [13]. W regulacji metabolizmu istotną rolę odgrywa również epigenetyczna modyfikacja chromatyny w odpowiedzi na stan odżywienia organizmu [22]. Tego typu modyfikacje wpływają na interakcje TR z innymi receptorami jądrowymi oraz z korepresorami i koaktywatorami [23-26].

Wśród kluczowych korepresorów metabolicznych wymienia się NCoR oraz SMRT. Różne warianty mRNA korepresorów, takie jak NCoR δ i NCoR ω , modulują różnicowanie adipocytów – pierwszy je stymuluje, drugi hamuje. Hormony tarczycy wpływają również na metabolizm cholesterolu – jego produkcję, eliminację i transport – zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio poprzez interakcje z receptorami FXR, LXR, PPAR i PGC-1 α . Odgrywają też rolę w regulacji metabolizmu węglowodanów, m.in. poprzez wpływ na wrażliwość insulinową w wątrobie oraz hamowanie glukoneogenezy.

Istotnym elementem regulacji metabolicznej przez opisywane hormony jest współdziałanie z układem adrenergicznym. Układ ten bierze udział zarówno w regulacji produkcji hormonów tarczycy przez oś TRH/TSH, jak i w pośredniczeniu w adaptacjach metabolicznych podczas postu czy choroby. Regulują one podstawową przemianę materii oraz termogenezę adaptacyjną, a stymulacja adrenergiczna jest niezbędna do ich pełnej aktywacji – m.in. poprzez wpływ na ekspresję genów i aktywację enzymu dejodynazy typu 2 (D2). Złożoność i zintegrowanie tych szlaków sprawia, że hormony tarczycy stanowią atrakcyjny cel terapeutyczny w leczeniu zaburzeń metabolicznych, takich jak hipercholesterolemia czy otyłość [21].

Hormony tarczycy wpływają również na układu sercowo-naczyniowy działając zarówno na naczynia obwodowe, jak i na mięsień sercowy. Jedną z najwcześniejszych reakcji na ich podanie jest spadek obwodowego oporu naczyniowego oraz wzrost rzutu serca i kurczliwości mięśnia sercowego. Reakcja ta przypomina odpowiedź układu sercowo-naczyniowego na wysiłek fizyczny i wiąże się ze zwiększoną frakcją wyrzutową serca. Większość zmian sercowych związanych z czynnością tarczycy ma charakter fizjologiczny, jednak u niektórych pacjentów, zwłaszcza starszych, mogą występować kliniczne objawy chorób serca. Do najczęstszych należą arytmie nadkomorowe, ograniczona tolerancja wysiłku oraz rozwój niewydolności serca, szczególnie w przebiegu nadczynności tarczycy. Odgrywają również istotną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego – dla niedoczynności charakterystyczne jest nadciśnienie rozkurczowe [27].

Co więcej, T3 i T4 są niezbędne dla rozwoju i dojrzewania mózgu w życiu płodowym oraz w pierwszych dwóch–trzech latach życia. Ich brak w pierwszym i drugim trymestrze, wynikający z niedostatecznego transferu trans-łożyskowego lub niedoboru jodu u matki, prowadzi do zaburzeń rozwoju mózgu. Przez całe życie T3 i T4 wpływają na morfologię mózgu przez stymulację mielinizacji, proliferacji komórek gleju, rozwoju synaps, rozgałęziania dendrytów i aksonów, a także modulują czynność mózgu i procesy patologiczne [28].

Hormony tarczycy - synteza

Synteza hormonów tarczycy, T4 i T3, odbywa się w pęcherzykach tarczycy i zależy od dostępności jodu, efektywnego działania białek oraz kontroli regulacyjnej. Jod, będący głównym substratem tych hormonów (65% masy T4 oraz 58% masy T3), jest wchłaniany w jelicie cienkim i transportowany w postaci jodku (I-) z krwią do tarczycy, gdzie jest aktywnie wychwytywany przez symporter

sodowo-jodkowy (NIS) w błonie podstawno-bocznej tyreocytów. Następnie jodek przemieszcza się do światła pęcherzyków. W retikulum endoplazmatycznym tyreocytów syntetyzowane są białka Tg i TPO. Tyreoglobulina (Tg) to glikoproteina wydzielana do światła pęcherzyków, gdzie jej reszty tyrozynowe stanowią substrat do jodowania i tworzenia hormonów. TPO, obecne w błonie apikalnej, przekształca jodek do aktywnej postaci i katalizuje przyłączanie jodu do tyrozyn w Tg. H_2O_2 potrzebne do tej reakcji jest wytwarzane przez Duox, NADPH oksydazę. Początkowe jodowanie prowadzi do powstania MIT i DIT, które następnie łączą się w T4. Przy zapotrzebowaniu na hormon, Tg jest internalizowana, transportowana do endosomów i lizosomów, gdzie ulega trawieniu przez proteazy, w tym katepsyny. T4 i T3 są wtedy uwalniane do krwi, a pozostały jod odzyskiwany przez DEHAL1. Syntezę hormonów reguluje TSH, wpływające na wszystkie etapy procesu – od aktywacji białek po ekspresję genów. Zarówno niedobór, jak i nadmiar jodu zaburzają syntezę. Leki przeciwtarczycowe hamują utlenianie jodku. Mutacje w genach kluczowych białek, takich jak NIS, TPO, Duox i Tg, mogą prowadzić do wola i niedoczynności tarczycy [29].

Oś podwzgórze–przysadka–tarczyca reguluje syntezę i wydzielanie hormonów tarczycy poprzez złożony mechanizm oparty na sygnalizacji hormonalnej i sprzężeniu zwrotnym. TRH (thyrotropin-releasing hormone) jest syntetyzowany w podwzgórzu, w szczególności w komórkach jądra przykomorowego (PVN), którego neurony wysyłają aksony do wyniosłości pośredkowej, skąd TRH przedostaje się do przysadki przez układ wrotny. TRH wiąże się ze swoim receptorem błonowym na komórkach tyreotropowych, aktywując wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe, m.in. zależne od wapnia (Ca^{2+}) i kinazy białkowej C (PKC), co prowadzi do transkrypcji i uwalniania TSH (thyroid-stimulating hormone).

TSH to heterodimer złożony z podjednostki alfa i beta, z których beta nadaje specyficzność poprzez wiązanie z receptorem TSH (TSH-R) na błonie komórek pęcherzykowych tarczycy. TSH stymuluje wszystkie etapy syntezy i wydzielania hormonów tarczycy.

T3 i T4 hamują syntezę i uwalnianie TSH i TRH poprzez ujemne sprzężenie zwrotne, działając na poziomie przysadki i podwzgórza. W przysadce T4 ulega konwersji do T3 przez dejodynazę typu 2 (D2). T3 wiąże się z izoformą receptora TR-beta2, co prowadzi do zahamowania ekspresji genów TSHB i proTRH.

Synteza i sekrecja TSH zależą również od procesów glikozylacji, które wpływają na jego aktywność biologiczną. Różne czynniki, takie jak glukokortykoidy, dopamina, somatostatyna, leptyna, interleukina 1 beta, modulują tę oś poprzez wpływ na TRH i TSH [30].

CHOROBY I GUZKI TARCZYCY

Choroby autoimmunologiczne - Hashimoto, Gravesa i Basedowa

Chroniczne limfocytarne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto, HT) jest jedną z najczęstszych chorób autoimmunologicznych na świecie. Choroba ta wynika z autoimmunologicznej reakcji skierowanej przeciwko tarczycy przez autoreaktywne limfocyty oraz autoantygeny przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) i tyreoglobulinie (anty-TG). Reakcje autoimmunologiczne w tarczycy prowadzą do upośledzenia produkcji hormonów tarczycy i często do niedoczynności tarczycy. W początkowej fazie choroby może wystąpić przemijający subkliniczny stan nadczynności tarczycy z powodu uwolnienia nadmiaru zmagazynowanych hormonów z uszkodzonych tyreocytów. Hashimoto jest 5-10 razy częściej diagnozowane u kobiet, zwłaszcza w wieku 30-50 lat, a czynniki ryzyka obejmują zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe, takie jak niedobór jodu, żelaza, seleniu, przewlekłe zapalenia oraz działania niektórych leków chemioterapeutycznych [31]. Choroba Gravesa i Basedowa (GB) jest najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy, z częstością występowania 210/1000000 rocznie. Patogeneza GB jest związana z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi TSH (TRAb), które są obecne u wszystkich pacjentów z tą chorobą. TRAb odpowiadają za nadczynność tarczycy, a ich poziom we krwi koreluje z ciężkością choroby. Receptor TSH (TSHR), który znajduje się głównie na tyreocytach, jest głównym autoantygenem odpowiedzialnym za patogenezę GB. Oznaczenie poziomu przeciwciał TRAb w surowicy stanowi specyficzny biomarker dla GB i badanie to jest kluczowe dla poprawnego postawienia diagnozy. Przeciwciała te mogą naśladować działanie TSH lub blokować jego działanie, co wpływa na nadmierną funkcję tarczycy [32].

Inne zaburzenia - niedoczynność, nadczynność, wole obojętne tarczycy

Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy objawia się niskim poziomem hormonów tarczycy we krwi i może mieć zróżnicowaną etiologię oraz prezentację kliniczną. Dzieli się na pierwotną, w której gruczoł tarczycowy nie produkuje odpowiedniej ilości hormonów, oraz wtórną (centralną), spowodowaną zaburzeniami funkcji przysadki lub podwzgórza. Nieleczona niedoczynność wiąże się ze zwiększoną

chorobowością i śmiertelnością. W krajach rozwiniętych najczęstszą przyczyną jest choroba Hashimoto, natomiast globalną przyczyną niewydolności jest niedobór jodu. Inne czynniki etiologiczne to m.in. zapalenie tarczycy poporodowe, leczenie jodem promieniotwórczym, choroba de Quervaina, zespoły autoimmunologiczne (typu 1 i 2), zabiegi chirurgiczne w obrębie tarczycy, radioterapia szyi, leki (np. amiodaron, lit, tyrozynokinazy). Wtórna niedoczynność może być wynikiem guzów przysadki, zespołu Sheehana, limfocytarnego zapalenia przysadki, niedoboru lub oporności na TRH, a także działania leków takich jak dopamina czy opioidy. Objawy kliniczne są niespecyficzne i mogą obejmować suchość skóry, zaparcia, zmęczenie, przyrost masy ciała, zaburzenia snu, objawy depresyjne, zaburzenia poznawcze, galaktorrheę, bezdech senny, hiponatremię, hipercholesterolemię, a także patologiczne objawy neurologiczne i sercowo-naczyniowe. W badaniu przedmiotowym mogą występować: powiększenie tarczycy, bradykardia, makroglosja, suchość skóry, łamliwe włosy, spowolnienie mowy i ruchów, oraz wydłużony czas relaksacji odruchów. Diagnostyka opiera się na oznaczeniu TSH i fT₄. W niedoczynności pierwotnej typowe jest podwyższone TSH i niskie fT₄. W postaci subklinicznej TSH jest podwyższone przy prawidłowym fT₄. W centralnej niedoczynności tarczycy, spowodowanej zaburzeniami na poziomie przysadki lub podwzgórza, stężenie TSH może być prawidłowe lub obniżone. W takich przypadkach kluczowe znaczenie diagnostyczne ma oznaczenie poziomu wolnej tyroksyny (fT₄), gdzie jej obniżone stężenie wskazuje na niedobór hormonów tarczycy, mimo pozornie prawidłowego poziomu TSH. Stąd też w diagnostyce centralnej niedoczynności tarczycy kluczowe znaczenie ma fT₄. Przy podejrzeniu etiologii autoimmunologicznej oznacza się przeciwciała anty-TPO. W badaniach dodatkowych mogą występować: hiperlipidemia, podwyższona kinaza kreatynowa, enzymy wątrobowe, niedokrwistość oraz zaburzenia funkcji nerek. Leczenie polega na podawaniu lewotyroksyny w dawce 1,6–1,8 µg/kg masy ciała na dobę. Monitorowanie polega na regularnym oznaczaniu TSH (lub fT₄ w postaci centralnej) co 4–8 tygodni po rozpoczęciu lub zmianie leczenia, a następnie co 6–12 miesięcy. Ciężkim powikłaniem niedoczynności tarczycy jest śpiączka miksodematyczna - stan zagrożenia życia, objawiający się m.in. encefalopatią, hipotermią, hipoglikemią, wstrząsem kardiogenym, niewydolnością oddechową i zaburzeniami elektrolitowymi. Leczenie obejmuje dożylne podawanie kortykosteroidów, lewotyroksyny oraz wsparcie w warunkach intensywnej terapii [33]. Pomimo leczenia lewotyroksyną i prawidłowych stężeń TSH oraz fT₄, 5–15 % pacjentów z niedoczynnością tarczycy nadal doświadcza utrzymujących

się objawów, takich jak zmęczenie, obniżona witalność, problemy z koncentracją i nastrojem, co prowadzi do obniżenia jakości życia (QoL) [34].

Nadczynność tarczycy

Nadczynność tarczycy to częsty problem endokrynologiczny, występujący u około 0,2–2,5% populacji w krajach z wystarczającą podażą jodu [35]. O jawnym podwyższonym stężeniu hormonów tarczycy mówimy przy niskim TSH i podwyższonym poziomie fT3 i/lub fT4, natomiast nadczynność subkliniczna charakteryzuje się niskim TSH i prawidłowym poziomem hormonów obwodowych. Tyreotoksykoza to szerszy termin, obejmujący wszystkie stany, w których poziomy hormonów tarczycy są podwyższone — niezależnie od mechanizmu. Może wynikać ze zwiększonej produkcji hormonów (nadczynność), ich uwolnienia z gruczołu tarczowego na skutek zapalenia, spożycia egzogenego T4, obecności wola jajnikowego lub leczenia hormonami tarczycy. Najczęstszą przyczyną nadczynności w krajach z wystarczającym spożyciem jodu jest choroba Gravesa i Basedowa. Drugą najczęstszą przyczyną jest toksyczna choroba guzkowa, związana z autonomiczną produkcją hormonów przez guzki tarczycy. Inne przyczyny to m.in. zapalenie tarczycy, nadmiar jodu (np. stosowanie amiodaronu), spożycie hormonów egzogennych, wole jajnikowe, stosowanie immunoterapii przy użyciu m.in. inhibitorów punktów kontrolnych oraz ciąża — w której obecność/produkcja hCG może aktywować receptor TSH. Objawy kliniczne obejmują m.in. niepokój, bezsenność, uczucie kołatania serca, utratę masy ciała, biegunkę, nadmierną potliwość, nietolerancję ciepła, nieregularne miesiączki, a także osłabienie mięśniowe, drżenie, wzmożoną aktywność układu współczulnego, tachykardię, nadciśnienie skurczowe, objaw “lid lag”, powiększenie szyi, ból tarczycy (w zapaleniu), a także orbitopatię Gravesa — występującą u około 25% pacjentów, z objawami takimi jak proptoza, obrzęk powiek, rumień spojówek, a także w rzadkich przypadkach obrzęk przedgoleniowy i akropachia. U osób starszych nadczynność może przebiegać jako tzw. apatyczna nadczynność tarczycy, z minimalnymi objawami. Ustalenie przyczyny wymaga oznaczenia przeciwciał TRAb, które są charakterystyczne dla Gravesa i Basedowa. W diagnostyce różnicowej i przy niejasnej etiologii pomocne są także scyntygrafia tarczycy i ultrasonografia z dopplerem. Powikłania nieleczonej nadczynności obejmują migotanie przedsionków (u 10–25% chorych), niewydolność serca, osteoporozę, niepłodność, powikłania położnicze, zwiększone tempo metabolizmu i glukoneogenezę, a także zwiększoną śmiertelność całkowitą i z przyczyn sercowo-naczyniowych [35].

Leczenie obejmuje podejście zindywidualizowane, uwzględniające wiek, choroby współistniejące, etiologię, planowaną ciążę, dostępność chirurgii i preferencje pacjenta. Leki przeciwtarczycowe (głównie metimazol, rzadziej propylotiouracyl), leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) oraz tyreoidektomia to główne opcje terapeutyczne. W łagodnych przypadkach, jak np. tyreotoksykoza w zapaleniu tarczycy, wystarcza leczenie objawowe przy użyciu beta-blokerów. Monitorowanie opiera się na kontroli TSH, fT₄, fT₃ oraz stężeniu TRAb [35, 36]. Jakość życia (QoL) w nadczynności tarczycy może być istotnie obniżona. Objawy takie jak zmęczenie, zaburzenia snu, uczucie kołatania serca, biegunki, nietolerancja ciepła, nadpobudliwość, objawy ze strony oka i serca mają istotny wpływ na codzienne funkcjonowanie. Pacjenci mogą doświadczać zaburzeń nastroju, osłabionej wydolności fizycznej, zmniejszonej tolerancji wysiłku, a przewlekły przebieg choroby i ryzyko powikłań, takich jak osteoporoza czy arytmie, pogarszają samopoczucie i zdrowie. Nawet w postaci subklinicznej, szczególnie przy TSH <0,1 mIU/L, istnieje zwiększone ryzyko złamań i chorób sercowo-naczyniowych, co podkreśla kliniczne znaczenie kontroli funkcji tarczycy również w bezobjawowych przypadkach [36].

Wole

Wole to powiększenie tarczycy i częsta postać nabytej choroby tarczycy, szczególnie istotna zdrowotnie ze względu na możliwe skutki uboczne. W populacjach dzieci i młodzieży, w tym u dzieci chińskiego pochodzenia w wieku szkolnym, jego częstość wynosi 3,5%, choć w prowincji Zhejiang sięga 10,8%. Czynniki ryzyka obejmują niedobór jodu, nadmiar jodu, wiek- starsze dzieci i młodzież, nieprawidłowy wskaźnik masy ciała (BMI)- zarówno niedowaga, jak i nadwaga, niższy status socjoekonomiczny, miejsce zamieszkania oraz styl życia (aktywność fizyczna, sen, czas ekranowy, częstotliwość jedzenia poza domem). Wysoki poziom jodu w moczu (UIC $\geq$ 300 μ g/L) i zdrowy styl życia wiążą się z niższym ryzykiem wola. Dłuższy czas spędzany przed ekranem, krótki sen i częste jedzenie poza domem wiążą się z większą objętością tarczycy. Otyłość i nadwaga również zwiększają ryzyko wystąpienia wola. Styl życia może modyfikować ryzyko rozwoju wola u dzieci i młodzieży [37]. W badaniach ultrasonograficznych dzieci i młodzieży z guzkami tarczycy stwierdzano obecność wola rozlanego (diffuse goiter, DG), charakteryzującego się dużym rozmiarem gruczołu, nierówną powierzchnią i niską echogenicznością w badaniu USG. DG częściej występowało u osób z dodatnimi autoprzeciwciałami tarczycowymi, takimi jak przeciwciała

przeciwko tyreoglobulinie i tyreoperoksydazie. U tych osób stwierdzano również wyższe stężenia TSH i większą objętość tarczycy. Objętość tarczycy była dodatnio związana z obecnością autoprzeciwciał tarczycowych. DG może być związane z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy u dzieci i młodzieży [38].

Guzki tarczycy - definicja i geneza

Guzki tarczycy to zmiany ogniskowe, które mogą mieć charakter rozrostowy lub nowotworowy i wywodzą się głównie z komórek pęcherzykowych. Nowa klasyfikacja WHO dzieli guzy tarczycy na trzy główne grupy: guzy łagodne, nowotwory niskiego ryzyka oraz nowotwory złośliwe, co pozwala na dokładniejsze zrozumienie ich biologii i pochodzenia komórkowego [39, 40].

Guzy łagodne

Do łagodnych nowotworów wywodzących się z komórek pęcherzykowych należą gruczolaki pęcherzykowe oraz ich warianty o znaczeniu diagnostycznym i klinicznym, w tym gruczolaki z architekturą brodawkowatą i gruczolaki onkocytarne. W kontekście zmian mnogich w przebiegu wola guzkowego wprowadzono pojęcie „thyroid follicular nodular disease” (FND), które obejmuje ogniska hiperplastyczne i/lub rozrostowe, występujące jako część złożonego obrazu klinicznego wola wieloguzkowego. Zmiany te cechują się zróżnicowaną architekturą – od makropęcherzykowych, bogatokoloidowych do mikropęcherzykowych, komórkowych guzków – i mogą być klonalne, co wyjaśnia możliwość rozwoju transformacji złośliwej w ich obrębie [39, 40].

Nowotwory niskiego ryzyka

Do niskiego ryzyka zalicza się nieinwazyjne pęcherzykowe nowotwory tarczycy z cechami jądrowymi raka brodawkowatego (NIFTP), nowotwory o niepewnym potencjale złośliwości (UMP) oraz guz beleczkowaty szkliwiejący (HTT). NIFTP wymaga spełnienia rygorystycznych kryteriów histologicznych, w tym oceny całej torebki i wykluczenia inwazji. Tumory UMP są dobrze zróżnicowanymi zmianami o architekturze pęcherzykowej, w których mimo dokładnego badania nie da się jednoznacznie określić obecności inwazji. HTT to dobrze odgraniczone guzy z architekturą beleczkową, cechami jądrowymi raka brodawkowatego, bez mutacji BRAF i RAS, z charakterystycznymi rearanżacjami genu GLIS [39, 40].

Nowotwory złośliwe

Nowotwory złośliwe z komórek pęcherzykowych klasyfikowane są w oparciu o ich profil molekularny i agresywność. Raki brodawkowate (PTC) reprezentują nowotwory BRAF-zależne, z licznymi podtypami histologicznymi. Z kolei inwazyjny, otorebkowany wariant pęcherzykowy PTC oraz rak pęcherzykowy (FTC) należą do grupy nowotworów RAS-zależnych. PTC występuje najczęściej spośród nowotworów tarczycy, a jego częstość wzrasta globalnie, prawdopodobnie wskutek intensyfikacji praktyk diagnostycznych. Agresywne podtypy PTC, takie jak tall cell, hobnail czy columnar cell, wiążą się z większą aktywnością mitotyczną i ryzykiem nawrotu [39, 40].

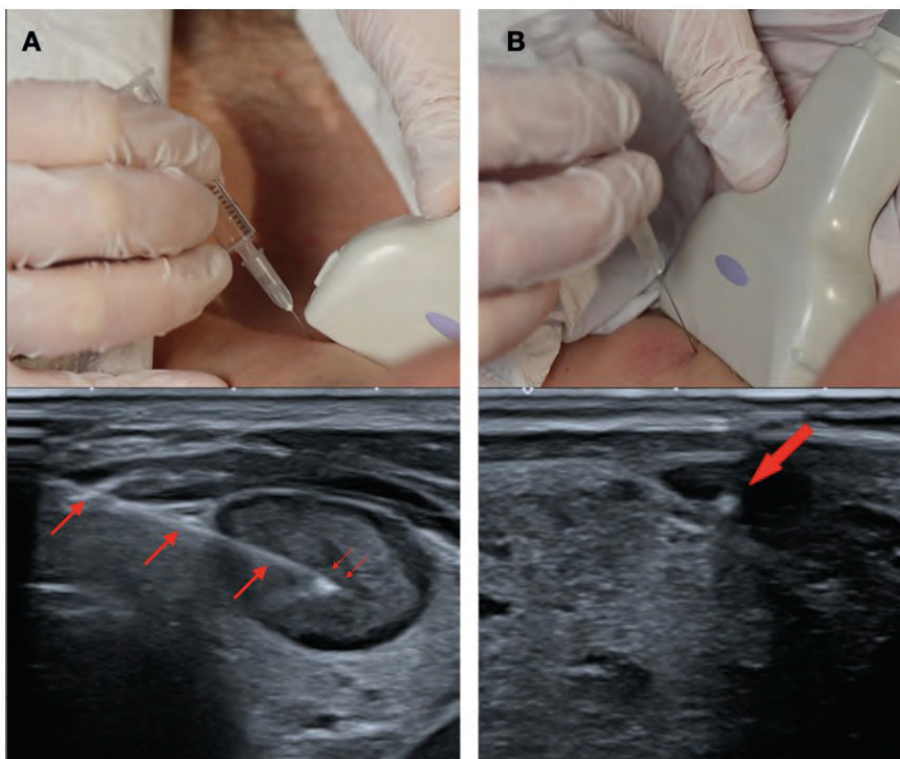
Czynniki ryzyka

Do czynników ryzyka zaliczamy: transformacje złośliwe, które mogą występować w zmianach o budowie podobnej do gruczolaków, zwłaszcza w guzach klonalnych w przebiegu FND. Mutacje w genach BRAF, RAS, TERT i RET są związane z różnymi podtypami raków tarczycy i determinują ich zachowanie biologiczne oraz potencjał do przerzutów. Czynnikiem ryzyka, szczególnie dla nowotworów BRAF-zależnych, takich jak klasyczny PTC, jest wcześniejsze narażenie na promieniowanie. NIFTP występuje częściej w krajach zachodnich (15–20% przypadków PTC) niż w Azji (0,5–5%). Częstość UMP wynosi 0,5–3% wszystkich tyreidektomii. HTT stanowi mniej niż 1% nowotworów tarczycy. Nowa klasyfikacja WHO z 2022 roku, redefiniuje pojęcie guzka tarczycy, kładąc nacisk na molekularne podłoże zmian oraz ich zachowanie biologiczne. Wprowadzenie pojęć takich jak FND (thyroid follicular nodular disease- choroba guzkowa pęcherzykowa tarczycy, jednak brak ustalonego dokładnego tłumaczenia na język polski), NIFTP (nieinwazyjne pęcherzykowe nowotwory tarczycy z cechami jądrowymi raka brodawkowego) czy HTT (hialinizujący guz beleczkowaty szkliwiejący) umożliwia bardziej precyzyjne różnicowanie zmian łagodnych, granicznych i złośliwych oraz wspomaga podejmowanie decyzji terapeutycznych dostosowanych do ryzyka pacjenta [39, 40].

Diagnostyka guzków tarczycy - USG, biopsja cienkoigłowa, badania hormonalne

Guzki tarczycy są powszechnym zjawiskiem, wykrywanym za pomocą ultrasonografii nawet u 68% populacji ogólnej. Większość z nich to zmiany łagodne, wykrywane przypadkowo podczas obrazowania wykonywanego z innych wskazań. Podstawowym celem oceny guzka tarczycy jest określenie czy zmiana ma charakter złośliwy. Pierwszym krokiem diagnostycznym jest oznaczenie stężenia tyreotropiny oraz wykonanie ultrasonografii tarczycy z oceną regionalnych węzłów chłonnych. W przypadku obniżonego TSH, wskazane jest przeprowadzenie scyntygrafii wychwytu radionuklidu (technet-99 lub jod-123). Obszary zwiększonego wychwytu odpowiadają nadczynnościowym („gorącym”) guzkom, które rzadko mają charakter złośliwy i nie wymagają dalszej diagnostyki inwazyjnej. Guzki nieczynne („zimne”), jak również zmiany w kontekście prawidłowego lub podwyższonego poziomu TSH, należy oceniać pod kątem cech ultrasonograficznych. Zmiany lite, hipoechogeniczne o średnicy ≥ 1 cm oraz te z podejrzanymi cechami ultrasonograficznymi, takimi jak nieregularne brzegi, mikrozwapnienia, stosunek wysokości do szerokości >1 , obecność nacieku poza tarczycowego lub podejrzanych węzłów chłonnych, kwalifikują się do biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BACC). Z kolei guzki torbielowate, gąbczaste lub przeważająco torbielowate mają bardzo niskie ryzyko złośliwości i powinny być kwalifikowane do BACC jedynie w przypadku przekroczenia 2 cm średnicy [41].

BACC przeprowadza się pod kontrolą USG, techniką nakłuć wykonywanych igłą 24–27 G, bez konieczności znieczulenia miejscowego. Zaleca się technikę kapilarną, z wykorzystaniem siły hydrostatycznej, co zmniejsza ryzyko kontaminacji krwią i poprawia jakość rozmazów (**Rycina 1**). W razie konieczności można przygotować materiał do dalszej analizy molekularnej lub alternatywnych technik cytopatologicznych (np. cell-block). Materiał oceniany jest zgodnie z klasyfikacją Bethesda (kategorie 1–6). W przypadku niejednoznacznych wyników (kategorie 3–4), badania molekularne umożliwiają dalszą ocenę ryzyka i decyzję o leczeniu chirurgicznym lub obserwacji [41, 42, 43].



Rycina 1. Obraz (A) przedstawia technikę „w płaszczyźnie” (ang. in-plane). Cała długość igły jest widoczna na obrazie USG poniżej (duże strzałki), a jej hiperechogeniczny koniec (małe strzałki) jest widoczny dzięki skierowaniu ścieżki igły w stronę głowicy USG

Obraz (B) przedstawia technikę „poza płaszczyzną” (ang. out-of-plane). Igła jest widoczna jako pojedynczy jasny punkt na obrazie USG poniżej (duża strzałka) [41]

Nowoczesne techniki molekularne pozwalają na wykrywanie mutacji charakterystycznych dla raka tarczycy, jednak ich rola nie została potwierdzona u dzieci i kobiet ciężarnych. Guzki o łagodnym wzorze molekularnym powinny być nadal monitorowane za pomocą USG. U chorych z wynikiem niediagnostycznym (Bethesda 1) zaleca się powtórzenie BACC. W przypadku wzrostu guzków (zwiększenie objętości o $>50\%$ lub $\geq 20\%$ w dwóch wymiarach), należy rozważyć ponowną biopsję lub dalsze obrazowanie.

U pacjentów z guzkiem nadczynnym można rozważyć leczenie jodem radioaktywnym. Alternatywą jest leczenie farmakologiczne lub operacyjne, w zależności od preferencji pacjenta i stanu klinicznego. W sytuacjach niejednoznacznych lub wymagających indywidualizacji postępowania, zaleca się konsultację z endokrynologiem [41, 42, 43].

Standardowe metody leczenia guzków tarczycy

Coraz więcej dowodów wskazuje, że nowotwory brodawkowate tarczycy o niskim ryzyku, mniejsze niż 1 cm, mogą być monitorowane za pomocą obserwacji jako alternatywy dla pilnej resekcji tarczycy. W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Japonii, pacjenci byli monitorowani za pomocą seryjnych badań ultrasonograficznych tarczycy przez średnio 75 miesięcy. Nowotwory te – pod warunkiem braku nacieku poza tarczycowego, przerzutów do węzłów chłonnych szyi oraz przerzutów odległych – wykazywały przebieg powolny, bez progresji i bez zgonów. Jednak pacjenci poniżej 40 roku życia mieli istotnie wyższy wskaźnik pojawiania się nowych przerzutów do węzłów chłonnych szyi oraz wzrostu guza w porównaniu z pacjentami powyżej 60 roku życia. Z tego względu aktywna obserwacja może być rozważana jako alternatywa dla lobektomii u wybranych pacjentów.

Leczenie jodem promieniotwórczym powinna być rozważona u pacjentów z nadczynnymi guzkami tarczycy. Jeżeli procedura ta nie może zostać przeprowadzona z powodu przeciwwskazań lub preferencji pacjenta, należy wdrożyć leczenie farmakologiczne z zastosowaniem leku przeciwtrwiczowego. Aby uniknąć przewlekłego leczenia farmakologicznego, należy rozważyć zabieg chirurgiczny po osiągnięciu stanu eutyreozы.

W przypadku, gdy wyniki cytologii i/lub badań molekularnych wskazują na obecność nowotworu złośliwego (kategoria 6 według systemu Bethesda) lub podejrzenie złośliwości (kategoria 5 lub kategoria 3 i 4 z podejrzanym wynikiem badania molekularnego), zalecane jest skierowanie pacjenta na leczenie chirurgiczne w celu usunięcia zajętego płata tarczycy lub całego gruczołu tarczowego.

Łagodne guzki (kategoria 2 według systemu Bethesda, lub kategoria 3 i 4 z łagodnym wynikiem badania molekularnego) powinny być kontrolowane za pomocą powtórnego badania ultrasonograficznego w odstępie 12 do 24 miesięcy od pierwszej biopsji, w zależności od ich cech ultrasonograficznych. W przypadku braku istotnego wzrostu zmiany, kolejne badanie można wykonać po 3 do 5 latach. Znaczący wzrost guzka definiuje się jako zwiększenie objętości o ponad 50% lub wzrost o co najmniej 20% w dwóch wymiarach.

Nawracające torbielowate guzki o łagodnym charakterze histologicznym mogą być leczone chirurgicznie lub przez przeziórne ostrzykiwanie etanolem, jeśli dają objawy kliniczne. Lite guzki, które wykazują łagodny charakter w powtórnej biopsji, mogą być nadal obserwowane ultrasonograficznie lub usunięte

chirurgicznie, w zależności od obecnych objawów – ponowne wykonanie biopsji nie jest wymagane, nawet jeśli guzek rośnie.

Badania nad stosowaniem leczenia supresyjnego lewotyroksyną wykazały pewne zmniejszenie objętości guzków łagodnych, jednak terapia ta nie jest zalecana ze względu na ryzyko wystąpienia tyreotoksykozy, które przewyższa potencjalne korzyści [41, 42, 43].

INNOWACYJNE METODY LECZENIA GUZKÓW TARCZYCY - ECHOLASER

Echolaser - zasada działania

Termoterapia laserowa za pomocą systemu echolaser jest minimalnie inwazyjną metodą przezskórną stosowaną w leczeniu objawowych, funkcjonalnych i nieczynnych łagodnych guzków tarczycy. Procedura polega na dostarczeniu energii cieplnej poprzez cienkie światłowody kwarcowe wprowadzone przezskórnie do wnętrza zmiany, co prowadzi do powstania kontrolowanej strefy martwicy koagulacyjnej. Echolaser X4 wykorzystuje jednoźródłowy diodowy laser o długości fali 1064 nm i mocy do 7 watów. Zabieg wykonywany jest pod kontrolą ultrasonografii z użyciem interfejsu Echolaser Smart Interface (ESI), który umożliwia planowanie przestrzenne i precyzyjne pozycjonowanie igieł.

Dzięki technice „pullback” oraz zastosowaniu hydrodysekcji (tworzącej barierę ochronną wokół struktur krytycznych), zabieg jest bezpieczny i pozwala na sukcesywne ablacje od dolnego do górnego bieguna guzka. Technologia Orblaze umożliwia uzyskanie kulistego obszaru ablacji, co pozwala na bardziej równomierne zniszczenie tkanki. Skuteczność zabiegu oceniano na podstawie redukcji objętości guzka w badaniach USG. Uzyskano średnią redukcję objętości o 63,4% po 3 miesiącach oraz 71,1% po 12 miesiącach, na podstawie badań przeprowadzonych u 9 pacjentów [44]. W badaniach histologicznych obserwowano wyraźnie odgraniczone strefy martwicy z centralną martwicą skrzepową i obwodową strefą krwotoczną.

W porównaniu do klasycznych zabiegów chirurgicznych, laserowa ablacja echolaserem pozwala na uniknięcie cięcia chirurgicznego, zachowanie funkcji tarczycy, uniknięcie niedoczynności oraz zmniejszenie ryzyka uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego i innych powikłań pooperacyjnych. Zabieg może być wykonywany ambulatoryjnie, w znieczuleniu miejscowym, co zmniejsza czas

rekonwalescencji i koszty leczenia. W badaniach nie odnotowano poważnych powikłań, a większość pacjentów deklarowała chęć ponownego poddania się procedurze w razie potrzeby. Wszystkie te cechy czynią echolaser bezpieczną, skuteczną i coraz bardziej uznaną alternatywą dla chirurgicznego leczenia łagodnych guzków tarczycy [45, 46].

Wskazania do zastosowania echolaser

Ablacja laserowa zmian ogniskowych tarczycy znajduje zastosowanie w leczeniu cytologicznie potwierdzonych, łagodnych guzków litych, zarówno czynnych, jak i nieczynnych hormonalnie, które powodują objawy miejscowe takie jak ucisk, ból szyi, trudności w połykaniu, zmiany głosu, duszność lub deformacje kosmetyczne. Wskazaniem do zastosowania techniki jest również progresywny wzrost zmiany lub nieefektywność innych metod zachowawczych. Kwalifikacja obejmuje pacjentów dorosłych z guzkami o zawartości komponenty torbielowej mniejszej niż 20%, o długości od 29 do 60 mm, których pozycja umożliwia bezpieczne wprowadzenie światłowodu z zachowaniem odpowiednich marginesów bezpieczeństwa względem struktur krytycznych.

Do ograniczeń terapeutycznych należą zmiany zlokalizowane w bezpośrednim kontakcie z tchawicą, przełykiem lub dużymi naczyniami szyjnymi, guzki z grubymi lub warstwowymi zwapnieniami w obrazie ultrasonograficznym, a także obecność nadczynności tarczycy, zmian złośliwych lub podejrzanych w badaniu cytologicznym. Dodatkowymi przeciwwskazaniami są ciąża, zaburzenia krzepnięcia, przyjmowanie leków przeciwkrzepliwych bez możliwości czasowego odstawienia, wcześniejsze leczenie radiojodem, operacje w obrębie szyi oraz stosowanie suplementów jodu lub biotyny. Zabieg nie jest rekomendowany w przypadku torbieli lub zmian torbielowych dominujących, które lepiej odpowiadają na leczenie etanolem. Pewnym ograniczeniem może być także brak możliwości wykonania pełnej ablacji marginesów zmiany, co może prowadzić do konieczności powtórzenia procedury lub nawrotu objawów [44, 45, 46].

Przebieg procedury terapeutycznej - na podstawie badania przeprowadzonego w Azienda Ospedaliero - Universitaria, Perugia

Zabiegi przezskórnej laserowej ablacji guzków tarczycy przeprowadzano w warunkach ambulatoryjnych, w trybie sterylnym, pod kontrolą ultrasonografii. U pacjentów kwalifikowanych do leczenia potwierdzono łagodny charakter

zmian na podstawie BACC, prawidłowe stężenia TSH, fT3 i fT4, brak przeciwciał anty-TSHR, anty-TPO oraz anty-TG, jak również prawidłowy poziom kalcytoniny. Kryteriami włączenia były objawy uciskowe oraz brak możliwości lub odmowa leczenia operacyjnego.

Do zabiegu użyto systemu EchoLaser ModiLiteTM (1064 nm, fala ciągła) z oprogramowaniem PLA (Percutaneous Laser Ablation). W celu zapewnienia bezpieczeństwa, system planowania zabiegu wyświetlał na ekranie graficzne odwzorowanie strefy bezpieczeństwa z uwzględnieniem minimalnych odległości od struktur krytycznych (10 mm bocznie, 15 mm przednio od naczyń, nerwu krtańowego wstecznego, tchawicy i przełyku). Wprowadzenie igieł i światłowodów odbywało się zgodnie z tym planem. Światłowody wprowadzano do igieł w taki sposób, by ich końcówki wystawały na 5 mm i kontaktowały się bezpośrednio z mięszem guzka.

Zabieg wykonywano bez sedacji i znieczulenia – występowanie bólu lub pieczenia podczas ablacji służyło jako sygnał do zmniejszenia lub przerwania dostarczania energii. W jednej sesji stosowano od 2 do 4 włókien światłowodowych, a liczba iluminacji zależała od objętości zmiany, rozprzestrzeniania się ciepła i tolerancji pacjenta. Pacjenci z bardzo dużymi guzkami (powyżej 100 mL) byli poddawani dwóm lub trzem sesjom ablacyjnym w odstępie co najmniej 6 miesięcy, co wynikało z faktu, że maksymalna redukcja objętości obserwowana jest dopiero po pół roku od zabiegu.

Podczas całej procedury wprowadzanie igieł, kontrola rozmieszczenia włókien oraz monitorowanie efektu termicznego odbywały się pod stałą kontrolą USG. Czas trwania jednej sesji wynosił od 30 do 60 minut. Pacjenci oceniali ból śród- i okołoooperacyjny w skali wizualno-analogowej od 1 (brak bólu) do 10 (ból nie do zniesienia). Oceny efektu kosmetycznego i objawów uciskowych przeprowadzano w dniu zabiegu oraz w 1., 6., 12., 24. i 36. miesiącu.

Ból około- i śródzabiegowy był niewielki – tylko 2 z 24 pacjentów (8%) zgłosiło ból o nasileniu 1–4 w 10-punktowej skali wizualno-analogowej (VAS), co wskazuje na łagodny lub umiarkowany dyskomfort. Objawy uciskowe oceniano w skali 4-punktowej: 0 – brak objawów, 1 – łagodny dyskomfort, 2 – uczucie napięcia szyi, 3 – uczucie napięcia szyi z trudnością w połykaniu.

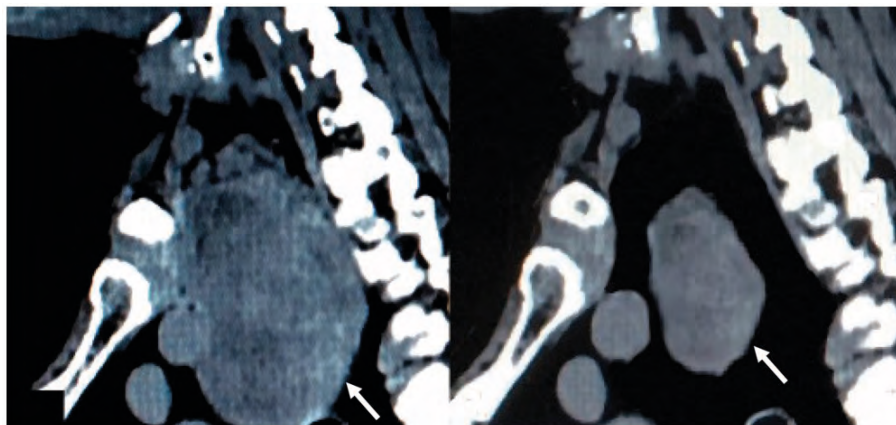
Po zakończeniu leczenia:

- 12 pacjentów (50%) uzyskało całkowite ustąpienie objawów uciskowych (skala 0),
- 10 pacjentów (41,7%) miało łagodne dolegliwości (skala 1),
- 2 pacjentów (8,3%) odczuwało umiarkowany ucisk bez dysfagii (skala 2),

- nikt nie zgłaszał nasilonych objawów z trudnością w połykaniu (skala 3).

Efekt kosmetyczny oceniano za pomocą ustrukturyzowanego kwestionariusza wizualno-analogowego (VAS), choć szczegółowe wartości punktowe w artyku nie zostały podane – jednak znaczące zmniejszenie objętości guzów (mediana z 138 ml do 26 ml po roku) oraz brak widocznych guzów u większości pacjentów sugeruje poprawę również w tym zakresie.

Podsumowując: zabieg był dobrze tolerowany, bez istotnych powikłań, z istotnym złagodzeniem objawów uciskowych i prawdopodobną poprawą estetyki szyi [47]. (Rycina 2)



Rycina 2. Przykład obrazów tomografii komputerowej przed (po lewej) i 6 miesięcy po (po prawej) ostatnim zabiegu laseroterapii. Guzek tarczycy oznaczony jest białymi strzałkami [47]

Efektywność leczenia przy zastosowaniu termoablacji

W jednej z analiz skuteczności laserowej ablacji przezskórnej pod kontrolą ultrasonografii w leczeniu łagodnych guzków tarczycy objęto pacjentów z dużymi guzkami (objętość >100 mL), którym wykonano dwie lub trzy sesje zabiegowe. Po roku od rozpoczęcia leczenia 75% pacjentów osiągnęło skuteczność techniczną, zdefiniowaną jako redukcja objętości guzka o co najmniej 50%. Mediana objętości zmiany zmniejszyła się z 138 mL (zakres: 102–289 ml) do 26 mL (15–31 ml), co odpowiadało wskaźnikowi redukcji objętości (VRR) wynoszącemu 81%. Efekt terapeutyczny utrzymywał się również po czterech latach, z medianą objętości 27 mL i VRR 80%.

Wskaźniki redukcji po jednej oraz dwóch sesjach wynosiły odpowiednio 48% i 78%. U dwóch pacjentów zaobserwowano odrost zmian przekraczający

50%, co wymagało interwencji chirurgicznej. Pomimo konieczności wykonania wielosesyjnego leczenia, procedura była dobrze tolerowana i nie powodowała istotnych powikłań. Tylko 12% pacjentów doświadczyło przemijającej gorączki, a 8% zgłaszało miejscowy ból o nasileniu 1–4 w skali 10-punktowej.

Zastosowanie jednoczesnego oświetlania kilkoma światłowodami oraz manewru „pull-back” pozwoliło na uzyskanie odpowiednio dużego obszaru foto-koagulacji. W analizowanym badaniu mediana dostarczonej energii wynosiła 461 J/ml, co było wystarczające do osiągnięcia trwałego efektu terapeutycznego. W porównaniach z innymi technikami obrazowo-nawigowanej ablacji (radiofrekwencja, mikrofałe, HIFU), laserowa ablacja wykazała porównywalną lub większą skuteczność redukcji objętości dla guzów o większych rozmiarach [44, 46].

Zalety i ograniczenia metody - porównanie do innych metod leczenia

Termoablacja (TA), w tym ablacja laserowa (LA), radiofrekwencyjna (RFA) oraz mikrofalowa (MWA), jest obecnie rozważana jako minimalnie inwazyjna alternatywa dla tradycyjnego leczenia chirurgicznego łagodnych oraz nowotworów tarczycy niskiego ryzyka, takich jak rak brodawkowaty o średnicy ≤ 10 mm (PTMC). W porównaniu do leczenia chirurgicznego, TA wiąże się z krótszym czasem hospitalizacji, mniejszym urazem operacyjnym, mniejszym ryzykiem powikłań oraz lepszą jakością życia pacjentów.

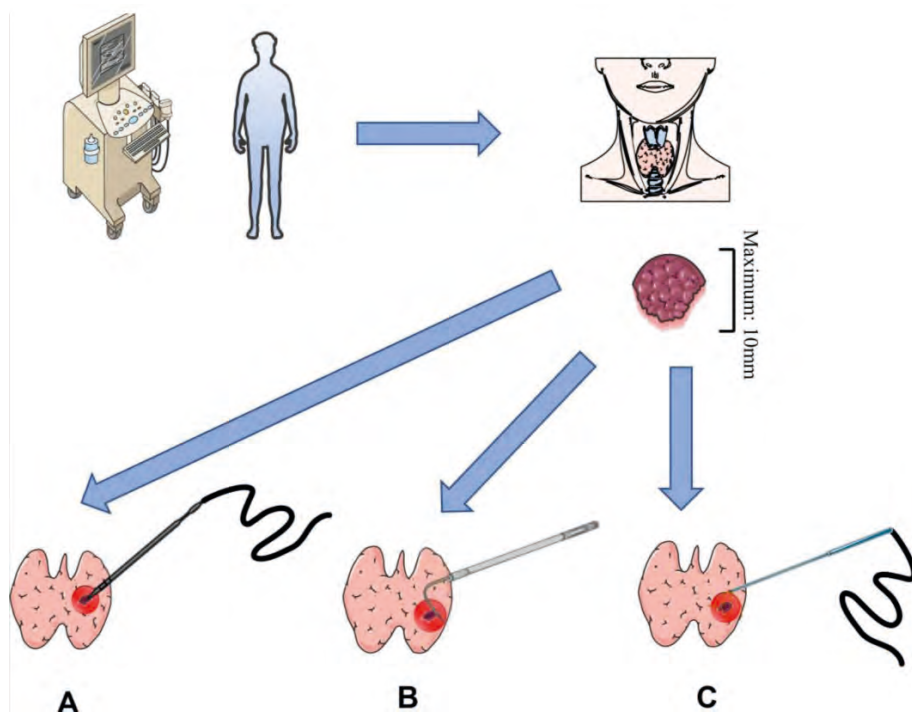
W retrospektywnych badaniach porównujących MWA z leczeniem chirurgicznym wykazano, że obie metody mają porównywalną skuteczność kliniczną – brak nawrotów czy przerzutów w czasie obserwacji. Jednakże koszty MWA były istotnie niższe, a częstość powikłań – mniejsza. Przykładowo, w analizie obejmującej 311 pacjentów, odsetek powikłań po MWA wyniósł 4,2% w porównaniu do 11,9% w grupie chirurgicznej, przy takim samym 5-letnim przeżyciu wolnym od choroby (DFS).

Zalety TA obejmują brak widocznych blizn po zabiegu (co przekłada się na lepsze wyniki w kwestionariuszu jakości życia THYCA-QOL), możliwość zachowania czynności gruczołu, zmniejszone ryzyko uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego oraz przytarczyc, a także krótszy czas rekonwalescencji. Ograniczeniami TA są jednak ryzyko niepełnej ablacji guza, możliwość nawrotu lokalnego czy przerzutów do węzłów chłonnych, szczególnie w przypadku zmian z mikrozwapieniami lub przy nieoptymalnej technice.

Częstość powikłań różni się w zależności od metody – LA wykazuje niższy odsetek działań niepożądanych (2,7–3,3%) niż MWA, lecz wiąże się

z nieco wyższym ryzykiem nawrotów. W przypadku RFA skuteczność jest wysoka, ale opisywano sporadyczne przypadki progresji nowotworu lub nawrotu choroby. Dla wszystkich technik TA ważne jest doświadczenie operatora, staranna selekcja pacjentów i precyzyjne monitorowanie ablacji w czasie rzeczywistym (np. z użyciem CEUS).

Podsumowując, TA, a w tym także ablacja laserowa, stanowi obiecującą metodę leczenia dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego lub odmawiają operacji, oferując podobną skuteczność terapeutyczną przy mniejszym ryzyku i lepszym komforcie pacjenta. Nadal jednak brakuje wieloośrodkowych, randomizowanych badań z długoterminową obserwacją, które umożliwiłyby jednoznaczne porównanie TA z leczeniem operacyjnym [48]. (Rycina 3)



Rycina 3. Różne technologie termoablacji (TA) stosowane w leczeniu brodawkowego raka tarczycy o małej średnicy (PTMC): (A) Ablacja mikrofalowa (MWA) wywołuje martwicę skrzepową guza poprzez efekt cieplny; (B) Ablacja laserowa (LA) powoduje nagrzewanie tkanki, co prowadzi do martwicy koagulacyjnej niszczącej komórki nowotworowe; (C) Ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA) wykorzystuje szybko zmieniający się prąd o częstotliwości radiowej, który indukuje ciepło tarcie wokół sond umieszczonych w tkance, powodując śmierć komórek przez martwicę skrzepową [48]

INNE ZASTOSOWANIA ECHOLASERA W MEDYCYNIE

Technologia echolaser, oparta na precyzyjnie kontrolowanej ablacji termicznej, znalazła zastosowanie nie tylko w leczeniu guzków tarczycy, ale również w terapii nowotworów i zmian łagodnych w innych narządach. Do najbardziej obiecujących obszarów jej wykorzystania należy leczenie nowotworów prostaty, przytarczyc oraz hepatocarcinoma. Zastosowanie to wynika z unikalnych właściwości energii laserowej: dobrze kontrolowanego rozkładu ciepła, możliwości użycia cienkich włókien i niskiego ryzyka uszkodzenia struktur sąsiadujących [49, 50, 51].

Leczenie nowotworów prostaty

Echolaser znalazł zastosowanie w leczeniu zlokalizowanego raka prostaty, szczególnie u pacjentów niskiego i pośredniego ryzyka, z jednoogniskowymi zmianami o średnicy poniżej 15 mm. Przekrówna ablacja ogniskowa (ang. focal laser ablation, FLA) za pomocą echolaseru pozwala na zniszczenie zmiany nowotworowej z jednoczesnym zachowaniem funkcji seksualnych i miki-cyjnych. Zaletami tej metody są: możliwość zastosowania znieczulenia miejscowego, przeprowadzenie zabiegu ambulatoryjnie oraz niska częstość powikłań. Procedura nie wymaga wsparcia radiologa, jeśli operator posiada doświadczenie w ultrasonografii, a wykorzystanie systemu fuzji MRI/USG zwiększa precyzję leczenia. W badaniu pilotażowym na grupie 20 pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego zastosowano przekrówną śródmiażdżową ablację laserową (Transperineal interstitial laser ablation, TPLA) z użyciem 2–4 włókien światłowodowych, co pozwoliło na skuteczne i trwałe zmniejszenie objętości stercza. Objętość prostaty zmniejszyła się z mediany 78 cm³ do 46 cm³ po 12 miesiącach obserwacji. Kształt strefy ablacji był zależny od konfiguracji włókien – od elipsoidalnych do koniczynkowych. W badaniu zauważono też zależność między redukcją objętości gruczołu a poprawą parametrów klinicznych, takich jak Q_{max} i IPSS [49, 52, 53].

Zastosowanie w leczeniu pierwotnej nadczynności przytarczyc

U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego z powodu wieku, obciążeń lub braku zgody, ablacja laserowa oferuje skuteczną alternatywę. Zabieg polega na przekrównym wprowadzeniu włókna laserowego pod kontrolą

USG do gruczolaka przytarczycy. Efektem działania lasera jest powstanie ograniczonej martwicy koagulacyjnej oraz zmniejszenie unaczynienia, co prowadzi do normalizacji poziomu parathormonu (PTH) i wapnia. W badaniu z 2-letnim okresem obserwacji, skuteczność leczenia sięgnęła 92%, a działania niepożądane były minimalne i przejściowe [50].

Terapia zmian łagodnych i złośliwych w innych narządach

Poza tarczycą, technika laserowej termoterapii przetkankowej (LITT, ang. laser-induced interstitial thermotherapy) z użyciem systemu echolaser była badana i stosowana eksperymentalnie oraz klinicznie w leczeniu zmian patologicznych w różnych narządach, takich jak: narządy układu moczowego, narządy układu pokarmowego, wątroba, trzustka [54, 55].

Wątroba

W modelach in vivo (króliczych) oraz ex vivo (wątroba bydlęca) wykazano, że LITT przy niskiej mocy (3–4 W) w krótkim czasie (3–5 minut) może prowadzić do powstania dobrze zdefiniowanych stref koagulacji o wymiarach ≥ 1 cm. Obserwowano cztery strefy histopatologiczne wokół obszaru działania – karbonizacji, koagulacji, obrzęku i przekrwienia.

W leczeniu hepatocellular carcinoma (HCC) lokalna ablacja termiczna, w tym techniki LA, stanowi alternatywę dla resekcji chirurgicznej u pacjentów z ograniczoną funkcją wątroby. Może być także stosowana jako metoda pomostowa przed przeszczepem wątroby lub w połączeniu z chemoembolizacją (TACE) [51].

Trzustka

Pomimo ograniczonej liczby badań klinicznych, opublikowano wstępne wyniki dotyczące zastosowania LA w leczeniu miejscowo zaawansowanego gruczolakoraka trzustki. W badaniu Di Matteo et al. wykazano możliwość uzyskania martwicy koagulacyjnej guza przy użyciu endosonograficznie prowadzonej ablacji laserowej, bez poważnych działań niepożądanych [56].

Możliwości dalszego rozwoju technologii echolaser

Wykorzystanie echolaseru jako narzędzia terapeutycznego w medycynie ma potencjał dalszego rozwoju. Trwają prace nad standaryzacją protokołów zabiegowych, lepszym planowaniem przestrzennym leczenia oraz automatyzacją kontroli ablacji przy pomocy obrazowania w czasie rzeczywistym. Dodatkowo, technologia może znaleźć zastosowanie w leczeniu zmian w narządach trudno dostępnych, takich jak trzustka czy węzły chłonne. Kluczową zaletą echolaseru jest możliwość przeprowadzenia zabiegów mało inwazyjnych u pacjentów obciążonych, z zachowaniem funkcji narządów oraz minimalizacją ryzyka powikłań.

W świetle rosnącego zainteresowania technikami termoablacyjnymi, echolaser stanowi obiecującą alternatywę dla tradycyjnych metod chirurgicznych, zwłaszcza u pacjentów, u których leczenie inwazyjne wiąże się z wysokim ryzykiem [49, 52, 56].

PODSUMOWANIE

Termoablacja laserowa za pomocą systemu echolaser stanowi bezpieczną i skuteczną alternatywę dla chirurgicznego leczenia łagodnych guzków tarczycy. Technika ta umożliwia znaczną redukcję objętości zmian – nawet do 71% po roku – z jednoczesnym zachowaniem czynności tarczycy, ograniczeniem powikłań oraz poprawą objawów uciskowych i estetyki szyi. Procedura wykonywana jest ambulatoryjnie, bez konieczności znieczulenia ogólnego, co wpływa korzystnie na komfort pacjenta i skraca czas rekonwalescencji.

Echolaser może być stosowany u pacjentów niekwalifikujących się do operacji lub odmawiających zabiegu chirurgicznego. Dzięki zastosowaniu precyzyjnego planowania przestrzennego i techniki „pullback”, metoda ta minimalizuje ryzyko uszkodzenia struktur krytycznych. Ograniczenia obejmują lokalizację zmian w bezpośrednim sąsiedztwie tchawicy czy dużych naczyń oraz obecność zwapnień i podejrzenia nowotworu złośliwego.

W przyszłości echolaser może znaleźć szersze zastosowanie w leczeniu nowotworów innych narządów, takich jak prostata, przytarczyce czy wątroba. Trwają prace nad dalszą optymalizacją technologii i automatyzacją procedur.

Kierunki dalszych badań powinny obejmować wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne z długoterminową obserwacją oraz ocenę skuteczności ablacji laserowej w porównaniu do innych technik termoablacyjnych i leczenia chirurgicznego. Szczególna uwaga powinna być poświęcona standaryzacji

protokołów zabiegowych oraz zastosowaniu echolasera w zmianach o granicznym potencjale złośliwości.

REFERENCJE

1. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29262169.
2. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29763182.
3. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid Cancer: A Review. JAMA. 2024 Feb 6;331(5):425-435. doi: 10.1001/jama.2023.26348. PMID: 38319329.
4. Grani G, Sponziello M, Filetti S, Durante C. Thyroid nodules: diagnosis and management. Nat Rev Endocrinol. 2024 Dec;20(12):715-728. doi: 10.1038/s41574-024-01025-4. Epub 2024 Aug 16. PMID: 39152228.
5. Laios K, Lagiou E, Konofaou V, Piagkou M, Karamanou M. From thyroid cartilage to thyroid gland. Folia Morphol (Warsz). 2019;78(1):171-173. doi: 10.5603/FM.a2018.0059. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30009365.
6. https://archive.org/details/bub_gb_5Xby3nxU3XMC/page/n458/mode/1up?q=Glándula+
7. Loevner LA. Imaging of the thyroid gland. Semin Ultrasound CT MR. 1996 Dec;17(6):539-62. doi: 10.1016/s0887-2171(96)90003-7. PMID: 9023867.
8. Branca JJV, Lascialfari Bruschi A, Pilia AM, Carrino D, Guarnieri G, Gulisano M, Pacini A, Paternostro F. The Thyroid Gland: A Revision Study on Its Vascularization and Surgical Implications. Medicina (Kaunas). 2022 Jan 17;58(1):137. doi: 10.3390/medicina58010137. PMID: 35056445; PMCID: PMC8779193.
9. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. 2022 Dec 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 31869123.

10. Geraci G, Pisello F, Li Volsi F, Modica G, Sciumè C. The importance of pyramidal lobe in thyroid surgery. *G Chir.* 2008 Nov-Dec;29(11-12):479-82. PMID: 19068184.
11. Zivic R, Radovanovic D, Vekic B, Markovic I, Dzodic R, Zivaljevic V. Surgical anatomy of the pyramidal lobe and its significance in thyroid surgery. *S Afr J Surg.* 2011 Aug 31;49(3):110, 112, 114 passim. PMID: 21933507.
12. Freilinger A, Kaserer K, Zettinig G, Pruidze P, Reissig LF, Rossmann T, Weninger WJ, Meng S. Ultrasound for the detection of the pyramidal lobe of the thyroid gland. *J Endocrinol Invest.* 2022 Jun;45(6):1201-1208. doi: 10.1007/s40618-022-01748-z. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35157251; PMCID: PMC9098552.
13. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 122: 3035–3043, 2012 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Chiang JY. Bile acids: regulation of synthesis. *J Lipid Res* 50: 1955–1966, 2009 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21: 193–208, 2007 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
16. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, Vasan RS. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med* 168: 587–592, 2008 [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]
17. Iwen KA, Schroder E, Brabant G. Thyroid hormone and the metabolic syndrome. *Eur Thyroid J* 2: 83–92, 2013 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]
18. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bulow I, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4019–4024, 2005 [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]
19. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 358: 2594–2605, 2008 [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]

20. Brent GA. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Williams Textbook of Endocrinology, edited by Melmed SP, Larsen PR, Kronenberg HM. Philadelphia, PA: Elsevier, 2012 [Google Scholar][Ref list]
21. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014 Apr;94(2):355-82. doi: 10.1152/physrev.00030.2013. PMID: 24692351; PMCID: PMC4044302.
22. Everett LJ, Lazar MA. Cell-specific integration of nuclear receptor function at the genome. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 5: 615–629, 2013 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]
23. Shulman AI, Mangelsdorf DJ. Retinoid X receptor heterodimers in the metabolic syndrome. *N Engl J Med* 353: 604–615, 2005 [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]
24. Mottis A, Mouchiroud L, Auwerx J. Emerging roles of the corepressors NCoR1 and SMRT in homeostasis. *Genes Dev* 27: 819–835, 2013 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]
25. You SH, Liao X, Weiss RE, Lazar MA. The interaction between nuclear receptor corepressor and histone deacetylase 3 regulates both positive and negative thyroid hormone action in vivo. *Mol Endocrinol* 24: 1359–1367, 2010 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]
26. Dasgupta S, Lonard DM, O'Malley BW. Nuclear receptor coactivators: master regulators of human health and disease. *Annu Rev Med.* In press [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]
27. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med.* 1990 Jun;88(6):631-7. doi: 10.1016/0002-9343(90)90531-h. PMID: 2189307.
28. Nauman P. Thyroid hormones in the central nervous system (CNS) and their effect on neoplasm formation, particularly on the development and course of glioblastoma multiforme - research hypothesis. *Endokrynol Pol.* 2015;66(5):444-59. doi: 10.5603/EP.2015.0055. PMID: 26457500.
29. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. 2015 Sep 2. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B,

- Levy M, McGee EA, McLachlan R, Muzumdar R, Purnell J, Rey R, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trence DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905405.
30. Mariotti S, Beck-Peccoz P. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. [Updated 2021 Apr 20]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278958/>
31. Miśkiewicz-Orczyk KA, Lisowska G, Kajdaniuk D, Wojtulek M. Can Hashimoto's thyroiditis cause vertigo? [Czy choroba Hashimoto może być przyczyną zawrotów głowy?]. Endokrynol Pol. 2020;70(1):76-86. doi: 10.5603/EP.a2019.0069. PMID: 32129465.
32. Nowak M, Marek B, Kos-Kudła B, Siemińska L, Londzin-Olesik M, Głogowska-Szeląg J, Nowak W, Kajdaniuk D. Optimization of the treatment of moderate to severe and active thyroid orbitopathy considering the recommendations of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) [Optymalizacja leczenia umiarkowanej do ciężkiej i aktywnej orbitopatii tarczycowej z uwzględnieniem zaleceń European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO)]. Endokrynol Pol. 2022;73(4):756-777. English. doi: 10.5603/EP.a2022.0040. PMID: 36059167.
33. Patil N, Rehman A, Anastasopoulou C, Jialal I. Hypothyroidism. 2024 Feb 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30137821.
34. Molewijk E, Fliers E, Dreijerink K, van Dooren A, Heerdink R. Quality of life, daily functioning, and symptoms in hypothyroid patients on thyroid replacement therapy: A Dutch survey. J Clin Transl Endocrinol. 2024 Feb 2;35:100330. doi: 10.1016/j.jcte.2024.100330. PMID: 38357535; PMCID: PMC10864335.
35. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: A Review. JAMA. 2023 Oct 17;330(15):1472-1483. doi: 10.1001/jama.2023.19052. PMID: 37847271; PMCID: PMC10873132.

36. Bartalena L, Smith TJ. Treatment of Hyperthyroidism in Graves' Disease Complicated by Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Mar 17;110(4):922-930. doi: 10.1210/clinem/dgaf009. PMID: 39787151.
37. Mao G, Zhou C, Huang L, Mo Z, Su D, Gu S, Guo F, Wang Y, Chen Z, Zhang R, Lou X, Wang X, Hu J, Gu F, Dong B. Role of Iodine Status and Lifestyle Behaviors on Goiter among Children and Adolescents: A Cross-Sectional Study in Zhejiang Province, China. *Nutrients*. 2024 Aug 31;16(17):2910. doi: 10.3390/nu16172910. PMID: 39275226; PMCID: PMC11397286.
38. Tazaki R, Kobashi Y, Nakahata N, Asano M, Abe N, Ejiri H, Sato A, Nagamine N, Takahashi C, Yamaya Y, Iwadata M, Matsuzuka T, Suzuki S, Ohira T, Suzuki S, Furuya F, Shimura H, Suzuki S, Yokoya S, Yamashita S, Ohto H, Yasumura S. Potential implications of thyroid autoantibodies in children, adolescents, and young adults with thyroid nodules in Japan: The Fukushima Health Management Survey. *Endocr J*. 2024 Dec 2;71(12):1145-1155. doi: 10.1507/endocrj.EJ24-0293. Epub 2024 Sep 20. PMID: 39313370; PMCID: PMC11778349.
39. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, LiVolsi VA, Papotti MG, Sobrinho-Simões M, Tallini G, Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):27-63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35288841.
40. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Oct;37(5):703-718. doi: 10.3803/EnM.2022.1553. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36193717; PMCID: PMC9633223.
41. Todsén T, Bennedbaek FN, Kiss K, Hegedüs L. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Head Neck*. 2021 Mar;43(3):1009-1013. doi: 10.1002/hed.26598. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33368812.
42. Grani, G., Sponziello, M., Filetti, S. et al. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Nat Rev Endocrinol* 20, 715–728 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01025-4>

43. Kant R, Davis A, Verma V. Thyroid Nodules: Advances in Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2020 Sep 1;102(5):298-304. PMID: 32866364.
44. Thomas J, Ledger GA, Haertling T. Effects of Ultrasound-Guided Laser Ablation Therapy on Symptomatic Benign Thyroid Nodules, Using EchoLaser - Results of a Pilot Study in the United States. *Endocr Pract*. 2023 Dec;29(12):942-947. doi: 10.1016/j.eprac.2023.08.015. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37704167.
45. Ridouani F, Tuttle RM, Ghosn M, Li D, Wong RJ, Fagin JA, Monette S, Solomon SB, Camacho JC. Ultrasound-Guided Percutaneous Laser Ablation of the Thyroid Gland in a Swine Model: Comparison of Ablation Parameters and Ablation Zone Dimensions. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021 Nov;44(11):1798-1806. doi: 10.1007/s00270-021-02915-0. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34254175; PMCID: PMC9578502.
46. Malik I, Mitchell J, Thomas J. Efficacy of echolaser smart interface-guided laser ablation in volume reduction of symptomatic benign thyroid nodules. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Oct 9;15:1402522. doi: 10.3389/fendo.2024.1402522. PMID: 39444453; PMCID: PMC11496115.
47. Gambelunghe, G., Ristagno, S., Stefanetti, E., Avenia, N., & De Feo, P. (2022). Ultrasound-guided laser ablation of very large benign thyroid nodules: 4-year, retrospective follow-up in 24 patients. *International Journal of Hyperthermia*, 39(1), 217–221. <https://doi.org/10.1080/02656736.2022.2025923>
48. Min Y, Wang X, Chen H, Chen J, Xiang K, Yin G. Thermal Ablation for Papillary Thyroid Microcarcinoma: How Far We Have Come? *Cancer Manag Res*. 2020 Dec 24;12:13369-13379. doi: 10.2147/CMAR.S287473. PMID: 33380841; PMCID: PMC7769090.
49. Meneghetti I, Giardino D, Morganti R, Marino V, Menchini Fabris F, Bartoletti R, Pinzi N. A single-operator experience using EchoLaser SoracteLite™ for focal laser ablation of prostate cancer: One more arrow in the quiver for the conservative management of the disease. *Arch Ital Urol Androl*. 2022 Dec 27;94(4):406-412. doi: 10.4081/aiua.2022.4.406. PMID: 36576471.

50. Appelbaum L, Goldberg SN, Ierace T, Mauri G, Solbiati L. US-guided laser treatment of parathyroid adenomas. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):366-372. doi: 10.1080/02656736.2020.1750712. PMID: 32308070.
51. Deng M, Li SH, Guo RP. Recent Advances in Local Thermal Ablation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Am Surg*. 2023 May;89(5):1966-1973. doi: 10.1177/00031348211054532. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34743609.
52. Cocci A, Pezzoli M, Bianco F, Blefari F, Bove P, Cornud F, De Rienzo G, Destefanis P, Di Trapani D, Giacobbe A, Giovanessi L, Laganà A, Lughezzani G, Manenti G, Muto G, Patelli G, Pinzi N, Regusci S, Russo GI, Salamanca JIM, Salvi M, Silvestri L, Verweij F, Walser E, Bertolo RG, Iacovelli V, Bertaccini A, Marchiori D, Davila H, Ditunno P, Gontero P, Iapicca G, M De Reijke T, Ricapito V, Pellegrini P, Minervini A, Serni S, Sessa F. Transperineal laser ablation of the prostate as a treatment for benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: The results of a Delphi consensus project. *Asian J Urol*. 2024 Apr;11(2):271-279. doi: 10.1016/j.ajur.2023.07.001. Epub 2023 Jul 11. PMID: 38680587; PMCID: PMC11053328.
53. Laganà A, Di Lascio G, Di Blasi A, Licari LC, Tufano A, Flammia RS, De Carolis A. Ultrasound-guided SoracteLite™ transperineal laser ablation (TPLA) of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a prospective single-center experience. *World J Urol*. 2023 Apr;41(4):1157-1162. doi: 10.1007/s00345-023-04322-1. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36853444; PMCID: PMC10160153.
54. van Kollenburg RAA, van Riel LAMJG, Oddens JR, de Reijke TM, van Leeuwen TG, de Bruin DM. Contrast-enhanced Ultrasound Imaging Following Transperineal Laser Ablation for Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology*. 2024 Nov 26:S0090-4295(24)01089-6. doi: 10.1016/j.urology.2024.11.043. Epub ahead of print. PMID: 39603354.
55. Zhang YR, Fang LY, Yu C, Sun ZX, Huang Y, Chen J, Guo T, Xiang FX, Wang J, Lu CF, Yan TW, Lv Q, Xie MX. Laser-induced interstitial thermotherapy via a single-needle delivery system: Optimal conditions of ablation, pathological and ultrasonic changes. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2015 Aug;35(4):579-584. doi: 10.1007/s11596-015-1474-6. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26223931.

56. Farmer W, Hannon G, Ghosh S, Prina-Mello A. Thermal ablation in pancreatic cancer: A scoping review of clinical studies. *Front Oncol.* 2022 Nov 29;12:1066990. doi: 10.3389/fonc.2022.1066990. PMID: 36524000; PMCID: PMC9745020.

TERMICZNA ABLACJA JAKO INNOWACYJNA ALTERNATYWA DLA CHIRURGII W LECZENIU RAKA TARCZYCY

**Maksymilian Kściuczyk, Jan Bąkowski,
Jakub Cichoń, Weronika Wyrwał**

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

Abstrakt: W ostatnich latach termiczna ablacja (ang. thermal ablation, TA) zyskuje na znaczeniu jako innowacyjna i minimalnie inwazyjna alternatywa dla leczenia chirurgicznego w terapii brodawkowego raka tarczycy (ang. papillary thyroid carcinoma, PTC), a szczególnie jego mikroskopowej postaci – mikrobrodawkowego raka tarczycy (ang. papillary thyroid microcarcinoma, PTMC). W odpowiedzi na rosnący problem nadrozpoznawalności i nadmiernego leczenia nowotworów o niskim ryzyku progresji, techniki TA – takie jak ablacja radiofalowa (ang. radiofrequency ablation, RFA), mikrofalowa (ang. microwave ablation, MWA) oraz laserowa (ang. laser ablation, LA) – oferują nowe podejście do zarządzania PTMC, redukując liczbę niepotrzebnych interwencji chirurgicznych i związanych z nimi powikłań. Dzięki wysokiej precyzji działania, kontroli obrazowej w czasie rzeczywistym oraz ograniczonej inwazyjności, TA pozwala na skuteczne niszczenie ognisk nowotworowych przy zachowaniu integralności otaczających struktur anatomicznych. Przegląd dostępnej literatury wskazuje, że metody te osiągają wysoką skuteczność terapeutyczną, niskie wskaźniki nawrotów oraz istotne skrócenie hospitalizacji i poprawę jakości życia pacjentów. Co więcej, w kontekście dynamicznie rozwijających się technologii medycznych, TA może stanowić odpowiedź na potrzeby personalizacji leczenia onkologicznego. Pomimo obiecujących wyników, dalszy rozwój tej innowacyjnej metody wymaga wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych oraz opracowania międzynarodowych wytycznych. Niemniej jednak TA już dziś jawi się jako przyszłościowa strategia leczenia wybranych przypadków raka tarczycy, wpisując się w nurt nowoczesnych i ukierunkowanych na pacjenta innowacji w medycynie.

Słowa kluczowe: termiczna ablacja, rak brodawkowy tarczycy, mikrobrodawkowy rak tarczycy, leczenie minimalnie inwazyjne, innowacje w onkologii

Abstract: In recent years, thermal ablation (TA) has been gaining prominence as an innovative and minimally invasive alternative to surgical treatment in the management of papillary thyroid carcinoma (PTC), particularly its microscopic form – papillary thyroid microcarcinoma (PTMC).

In response to the growing concern of overdiagnosis and overtreatment of low-risk thyroid cancers, TA techniques – such as radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation (MWA), and laser ablation (LA) – offer a novel approach to PTMC management by reducing unnecessary surgical interventions and their associated complications. Thanks to high precision, real-time ultrasound guidance, and low invasiveness, TA enables effective tumor destruction while preserving surrounding anatomical structures. A review of the current literature shows that these methods achieve high therapeutic efficacy, low recurrence rates, and significant reduction in hospitalization time, along with improved patient quality of life. Furthermore, in the context of rapidly advancing medical technologies, TA represents a promising response to the need for personalized oncological care. Despite these encouraging outcomes, the further development of this innovative method requires multicenter, randomized clinical trials and the establishment of international guidelines. Nonetheless, TA is already emerging as a forward-looking therapeutic strategy for selected cases of thyroid cancer, aligning with the modern, patient-centered direction of innovation in medicine.

Keywords: thermal ablation, papillary thyroid carcinoma, papillary thyroid microcarcinoma, minimally invasive treatment, oncology innovations

WPROWADZENIE

W ostatnich dekadach obserwuje się systematyczny wzrost wykrywalności raka tarczycy, co jest bezpośrednio związane z powszechnym stosowaniem ultrasonografii w rutynowych badaniach przesiewowych; obecnie rak tarczycy zajmuje 9. miejsce wśród najczęściej diagnozowanych typów nowotworów na świecie [1-4]. Rak brodawkowy tarczycy (PTC) stanowi zdecydowaną większość przypadków tego nowotworu, będąc najczęstszym histopatologicznym podtypem zróżnicowanego raka tarczycy (ang. differentiated thyroid carcinoma, DTC) [5-7]. W obrębie tej jednostki chorobowej szczególne miejsce zajmuje rak brodawkowy mikroskopowy (PTMC), definiowany jako guz o średnicy ≤ 10 mm, który - mimo najczęściej łagodnego przebiegu - może występować również w formie wieloogniskowej (PTMC) [8-10].

Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami podstawową metodą leczenia PTMC pozostaje tyreoidektomia lub lobektomia, często uzupełniana selektywną limfadenektomią [11,12]. Niemniej jednak coraz częściej zwraca się uwagę na zjawiska nadrozpoznawalności i nadmiernego leczenia, prowadzące do niepotrzebnych interwencji chirurgicznych, których skutkiem mogą być powikłania, takie jak porażenie nerwów krtaniowych czy uszkodzenie przytarczyc [13-16]. Na przykład badanie przeprowadzone przez Ito et al. sugerowało, że 1235 pacjentów z niskim ryzykiem PTMC było obserwowanych przez 10 lat; wśród nich tylko 8% miało powiększenie rozmiaru, 3,8% miało przerzuty do węzłów chłonnych, a 6,8% miało postęp do klinicznej choroby [17]. Biorąc pod

uwagę zazwyczaj indolentny charakter PTMC, rosnące znaczenie zyskuje aktywna obserwacja (AS) jako strategia leczenia pacjentów z niskim ryzykiem progresji [18-20]. Niemniej jednak jak wskazują badania, podejście to może wiązać się z obciążeniem psychicznym - w tym wzmożoną częstością lęku i depresji [14].

W odpowiedzi na potrzebę znalezienia bezpiecznej, mniej inwazyjnej alternatywy terapeutycznej, coraz większą uwagę poświęca się technikom termoablacyjnym (TA), takim jak MWA, LA, RFA oraz ultradźwięki o wysokiej intensywności (HIFU). Choć TA pierwotnie była stosowana głównie w leczeniu łagodnych zmian tarczycy oraz guzów wątroby, nerek i tkanek miękkich [21-29], to jej zastosowanie w leczeniu pierwotnego PTMC budzi coraz większe zainteresowanie - szczególnie w Azji, gdzie powstały pierwsze wytyczne dotyczące TA w tym wskazaniu [30-33].

Zgromadzone dane sugerują, że techniki termoablacyjne mogą prowadzić do znaczącej redukcji objętości guza, wysokiej skuteczności terapeutycznej oraz ograniczenia powikłań pozabiegowych w porównaniu z tradycyjnym leczeniem chirurgicznym [23,24,34]. Co więcej, dzięki krótszemu czasowi hospitalizacji i ograniczonej inwazyjności, TA może stanowić bardziej akceptowalną opcję dla pacjentów, zwłaszcza tych obawiających się operacji [22,23]. Pomimo obiecujących wyników, różnice w kryteriach kwalifikacji do zabiegów TA oraz brak jednoznacznych wytycznych międzynarodowych wskazują na potrzebę dalszej analizy ich skuteczności i bezpieczeństwa [35,36].

Patogeneza i leczenie raka tarczycy

Rak tarczycy stanowi grupę nowotworów wywodzących się głównie z komórek nabłonkowych pęcherzyków tarczycy (około 95% przypadków), w tym rak brodawkowy (PTC), rak pęcherzykowy (FTC), rak słabo zróżnicowany (PDTC) oraz rak anaplastyczny (ATC). Zaledwie 5% przypadków to rak rdzeniasty (MTC), który pochodzi z komórek C (parafollicular cells) tarczycy. Mechanizm molekularny obejmuje m.in. mutacje w szlaku kinazy białkowej aktywowanej mitogenami MAPK, kluczowym na wczesnych etapach kancerogenezy, gdzie w PTC zmiany te występują u około 83% pacjentów, a dominującą mutacją jest BRAF V600E (62%) [37-39].

Leczenie raka tarczycy zależy od typu patologicznego nowotworu. Rokoowanie w przypadku PTC jest korzystne, a leczenie obejmuje chirurgiczne usunięcie guza oraz terapie uzupełniające, takie jak terapia hormonalna lub terapia izotopowa. MTC wymaga głównie leczenia chirurgicznego, a następnie terapii

radiacyjnej lub celowanej, w zależności od przypadku. ATC jest najtrudniejszy do leczenia, ponieważ pacjenci często nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego; leczenie opiera się na radioterapii oraz chemioterapii, ale rokowanie w tej grupie pacjentów jest zazwyczaj niekorzystne.[40]

Badania z USA wykazały, że wskaźnik przeżywalności pacjentów po resekcji PTMC w 10. i 15. roku wynosił odpowiednio 94,6% i 90,7%, a wskaźnik przeżywalności specyficznej dla choroby wynosił 99,5% i 99,3%. Mimo że PTMC zwykle ma bardzo dobre rokowanie, u 0,5% pacjentów może dojść do śmierci. Leczenie chirurgiczne raka tarczycy zazwyczaj wymaga terapii wspomagającej, takiej jak terapia hormonalna, co może wpływać na jakość życia pacjentów. Stąd rośnie zapotrzebowanie na alternatywne, mniej inwazyjne i skuteczne metody leczenia. [41]

METODOLOGIA

W niniejszej pracy dokonano przeglądu literatury naukowej dotyczącej zastosowania technik termicznej ablacji (TA) w leczeniu mikrobrodawkowatego raka tarczycy (PTMC). Analizą objęto publikacje z ostatnich lat, w tym badania retrospektywne, prospektywne oraz metaanalizy. Materiał źródłowy pozyskano głównie z baz danych PubMed oraz Google Scholar. Szczególną uwagę poświęcono porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa metod TA (RFA, MWA, LA) względem tradycyjnego leczenia chirurgicznego oraz aktywnej obserwacji. Dobór źródeł oparto na ich aktualności, liczebności badanych grup oraz jakości metodologicznej.

LASEROWA ABLACJA (ANG. LASER ABLATION, LA)

LA jest jedną z technik termicznej ablacji (TA), która wykorzystuje energię emitowaną przez światłowód połączony ze źródłem lasera (Nd:YAG) o długości fali 1064 nm i mocy wyjściowej 3-4 W. Przy ciągłej kontroli ultrasonograficznej zabieg umożliwia precyzyjne dostarczenie energii cieplnej do tkanki nowotworowej, co prowadzi do jej zniszczenia. Technologia ta, podobnie jak MWA, została początkowo zastosowana w leczeniu wczesnych nowotworów wątroby, nerek i skóry, a w ostatnich latach znalazła także zastosowanie w terapii brodawkowatego raka tarczycy o niskim stopniu zaawansowania (PTMC) [42-45].

Zastosowanie LA w leczeniu PTMC po raz pierwszy opisali Papini i wsp., uzyskując pozytywne wyniki terapeutyczne u pacjenta, który nie kwalifikował się

do leczenia chirurgicznego [29]. Kolejne badania, głównie z Azji, potwierdziły bezpieczeństwo i skuteczność tej metody, wskazując jednocześnie na mniejsze ryzyko uszkodzenia tkanek otaczających zmianę nowotworową dzięki skupieniu energii w obrębie włókna [28,46].

Pomimo pozytywnych doniesień, skuteczność LA zależy w dużym stopniu od prawidłowej kontroli temperatury w trakcie zabiegu. Zbyt wysoka temperatura (powyżej 110°C) może prowadzić do zwęglenia tkanek i opóźnienia gojenia, natomiast zbyt niska może być niewystarczająca do całkowitego zniszczenia komórek nowotworowych, co może skutkować wznową miejscową. Eksperymenty *in vitro* przeprowadzone na komórkach raka wątrobowokomórkowego wskazują, że niepełna ablacja może aktywować szlaki proliferacyjne komórek, w tym PI3K/mTOR/AKT [47-48]

W jednym z najnowszych badań retrospektywnych porównano skuteczność i bezpieczeństwo LA oraz MWA. Chociaż różnice między grupami nie były statystycznie istotne, MWA osiągnęła wyższy wskaźnik redukcji objętości guza (VRR: 99,8% vs 96,8%), podczas gdy LA wiązała się z mniejszą częstością powikłań (2,9% vs 9,1%) [47]. Zjawisko to może być związane z niższą mocą wyjściową stosowaną w LA, co skutkuje mniejszą akumulacją ciepła w tkankach.

Obecna wiedza na temat LA w leczeniu PTMC opiera się głównie na ograniczonej liczbie badań retrospektywnych z krótkim okresem obserwacji pooperacyjnej (18-52 miesięcy), co ogranicza możliwość pełnej oceny długoterminowej skuteczności tej metody. Dodatkowo brakuje wystarczającej liczby badań porównawczych oceniających LA względem innych metod, takich jak MWA, RFA, leczenie chirurgiczne czy aktywna obserwacja (AS) [46]. Podobne ograniczenia wskazywały również wcześniejsze badania, które podkreślały konieczność oceny ryzyka mikroskopowych przerzutów i wieloogniskowości przed kwalifikacją do LA [48,49].

Zaletą LA jest możliwość zastosowania cienkiej igły oraz precyzyjne dawkowanie energii, co czyni ją odpowiednią metodą w przypadku zmian zlokalizowanych w pobliżu struktur krytycznych [35]. Co istotne, zarówno LA, jak i leczenie chirurgiczne wiązały się z niskim ryzykiem powikłań oraz brakiem nawrotów i przerzutów w obserwacji pooperacyjnej [25]. Niemniej jednak ze względu na ograniczenia dostępnych danych, LA powinna być obecnie rozważana przede wszystkim jako alternatywna opcja terapeutyczna dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub odmawiających interwencji chirurgicznej.

RADIOFALOWA ABLACJA

(ANG. RADIOFREQUENCY ABLATION, RFA)

Ablacja radiofalowa (RFA) opiera się na wykorzystaniu energii elektromagnetycznej o wysokiej częstotliwości, która prowadzi do uszkodzenia cieplnego wybranych tkanek. Technika ta została pierwotnie opracowana do leczenia częstoskurczów nadkomorowych, a następnie z powodzeniem wdrożona w terapii nowotworów litych, takich jak raki wątroby, nerek, kości oraz guzy tkanek miękkich piersi, głowy i szyi. Zachęcające wyniki w leczeniu różnych typów nowotworów wskazują, że RFA może być również skuteczną metodą leczenia brodawkowego raka tarczycy o niskim ryzyku (PTMC) [50-52]

W ostatnich latach przeprowadzono szereg badań retrospektywnych i prospektywnych, które potwierdziły bezpieczeństwo oraz skuteczność RFA u pacjentów z PTMC. W badaniu Zhang i wsp., w którym analizowano dane kliniczno-patologiczne ponad 500 pacjentów poddanych RFA, odnotowano niski odsetek powikłań oraz nawrotów (0-4,5%) [24,26,53-55]. W innym badaniu z udziałem 414 pacjentów, lokalna progresja nowotworu wystąpiła u 15 osób (3,6%), w tym u 4 (0,97%) rozwinęły się przerzuty do węzłów chłonnych, a u 10 (2,42%) stwierdzono nawrót PTMC [27]. Jednakże, w nowszej publikacji z tego samego ośrodka, w której 94 pacjentów było monitorowanych przez co najmniej 5 lat, jedynie u jednej osoby pojawiła się nowa zmiana nowotworowa bez innych powikłań czy przerzutów [24].

Z kolei badania Zhang i współpracowników z 2016 roku potwierdziły skuteczność RFA u 92 pacjentów z PTMC. Po 6 miesiącach od zabiegu całkowicie zredukowano 41,7% zmian, a po 12 miesiącach odsetek ten wynosił już 95,8%. W okresie obserwacji nie zaobserwowano nawrotów ani przerzutów do węzłów chłonnych [53]. Dalsze analizy wykazały brak istotnych różnic w częstości nawrotów, przerzutów oraz progresji choroby między RFA a leczeniem chirurgicznym [27,56]. RFA wiązała się natomiast z krótszym pobytem w szpitalu, mniejszą utratą krwi oraz niższymi kosztami leczenia [35].

Dodatkowo skuteczność RFA została potwierdzona w odniesieniu do guzów zlokalizowanych w cieśni tarczycy, gdzie wykazano porównywalne wyniki do tyreoidektomii [57]. Co istotne, w przypadku PTMC o lokalizacji obustronnej lub wieloogniskowej RFA nie wykazywała wyższej częstości nawrotów ani przerzutów w porównaniu z postacią jednoogniskową [58,59].

W jednym z kolejnych badań średni wskaźnik redukcji objętości (VRR) po RFA osiągnął 99,11% po 30 miesiącach obserwacji. Jednakże u 3% pacjentów

wykryto komórki nowotworowe na obrzeżach pola ablacji, a u 1,5% doszło do przerzutów do węzłów chłonnych [54]. Wyniki te sugerują konieczność zachowania ostrożności przy stosowaniu RFA jako rutynowego leczenia pierwszego wyboru u pacjentów z wczesnym PTMC (T1aN0M0), z uwagi na możliwość występowania utajonych przerzutów lub mikroskopowych ognisk nowotworu.

W porównaniu z leczeniem chirurgicznym pacjenci poddani (RFA) charakteryzowali się szybszym powrotem do zdrowia oraz istotną poprawą jakości życia. Biorąc pod uwagę dostępne dane, RFA może stanowić obiecującą alternatywę terapeutyczną, szczególnie dla pacjentów starszych, z przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego lub odmawiających operacji [60].

MIKROFALOWA ABLACJA (ANG. MICROWAVE ABLATION, MWA)

MWA zyskuje coraz większe uznanie jako nieinwazyjna alternatywa wobec tradycyjnych metod chirurgicznych w leczeniu nowotworów złośliwych o małych rozmiarach, w tym brodawkowatego raka tarczycy o niskim ryzyku (PTMC) w stadium T1N0M0. Mechanizm działania MWA opiera się na generowaniu wysokiej temperatury za pomocą fal elektromagnetycznych, co prowadzi do koagulacyjnej martwicy tkanki nowotworowej w krótkim czasie [42,61-63]. W początkowych badaniach klinicznych przeprowadzonych przez Yue i wsp., zastosowano tę metodę u 21 pacjentów z PTMC, uzyskując istotne zmniejszenie objętości guza z $89,5 \pm 20,1 \text{ mm}^3$ do $8,7 \pm 9,3 \text{ mm}^3$. Jednakże całkowita regresja guza wystąpiła jedynie u 19% pacjentów, co wzbudziło pewne wątpliwości co do skuteczności tej metody [64].

W późniejszych badaniach autorzy zwiększyli liczebność próby i potwierdzili skuteczność oraz bezpieczeństwo MWA jako metody leczenia PTMC. W analizie przeprowadzonej na grupie 206 pacjentów, objawy uboczne, takie jak chrypka (2,7%), krwawienie (5,9%) oraz ból ucha lub zęba (11,4%), miały charakter przemijający i nie wymagały interwencji chirurgicznej [65]. Długoterminowa obserwacja 41 pacjentów wykazała brak nawrotów choroby ani przerzutów do węzłów chłonnych w okresie pięciu lat [66], co potwierdza wcześniejsze doniesienia o korzystnym rokowaniu w tej grupie chorych.

Zarówno w badaniach prospektywnych, jak i retrospektywnych, stwierdzono, że MWA pozwala na znaczne skrócenie czasu hospitalizacji, redukcję kosztów leczenia oraz poprawę jakości życia pacjentów w porównaniu do tradycyjnej chirurgii [35]. Wyniki analizy porównawczej skuteczności trzech technik termicznej

ablacji - LA, RFA i MWA - wskazują, że mimo iż wszystkie są bezpieczne i efektywne, to najwyższy wskaźnik redukcji objętości guza (VRR) odnotowano dla RFA (99,3%), a następnie MWA (95,3%) i LA (88,6%) [33].

Technicznie w celu ochrony naczyń i nerwów w trakcie procedury, przed ablacją wprowadza się fizjologiczny roztwór soli w przestrzeń między guzkiem a tętnicą szyjną, tworząc tzw. strefę izolacji. Po zabiegu zastosowanie CEUS i kolorowego dopplera umożliwia ocenę skuteczności ablacji poprzez potwierdzenie braku unaczynienia w miejscu działania fal mikrofalowych [35]. Aby zwiększyć skuteczność terapii i zapobiec nawrotowi, zwykle stosuje się margines ablacji wynoszący 5 mm poza obrębem zmiany, co może jednak zwiększać ryzyko przejściowego uszkodzenia otaczających struktur [66-68].

Pomimo obiecujących wyników, większość dostępnych badań pochodzi z Azji, głównie z Chin, i ma charakter jednoośrodkowy oraz obserwacyjny. Brakuje dużych, wieloetnicznych randomizowanych badań klinicznych, które mogłyby jednoznacznie potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo MWA w leczeniu PTMC. Dlatego konieczne jest dalsze prowadzenie wysokiej jakości badań klinicznych, aby ugruntować pozycję MWA jako standardu leczenia w wybranych przypadkach raka brodawkowatego tarczycy.

PORÓWNANIE ABLACJI TERMICZNEJ I LECZENIA CHIRURGICZNEGO W TERAPII BRODAWKOWATEGO RAKA TARCZYCY

W ostatnich latach coraz więcej dowodów naukowych wskazuje na skuteczność i bezpieczeństwo TA [33,36] jako alternatywnej metody leczenia brodawkowatego raka tarczycy (PTC), szczególnie u pacjentów z mikrobrodawkowatym rakiem tarczycy (PTMC). Metaanaliza z 2024 roku obejmująca 389 ognisk nowotworowych u 169 pacjentów wykazała, że całkowite zniknięcie zmian po TA osiągnięto w 92,8% przypadków. Częstość powikłań była niska (4,4%), a w okresie obserwacji stwierdzono jedynie dwa przypadki nawrotu miejscowego oraz trzy przypadki przerzutów do węzłów chłonnych (LNM), bez stwierdzenia odległych przerzutów i konieczności opóźnionego leczenia chirurgicznego [69].

W bezpośrednich porównaniach TA - zwłaszcza MWA - z leczeniem chirurgicznym odnotowano podobną skuteczność onkologiczną, przy jednocześnie mniejszej inwazyjności procedury. W badaniu porównującym MWA z operacją, nie zaobserwowano nawrotów ani przerzutów do węzłów chłonnych w żadnej z grup, jednak średnia długość hospitalizacji była istotnie krótsza w grupie

MWA ($1,3 \pm 0,51$ dnia) w porównaniu do grupy operowanej ($7,47 \pm 2,94$ dnia; $p < 0,001$). Również inne parametry kliniczne - takie jak wielkość nacięcia chirurgicznego, utrata krwi śródoperacyjnej oraz koszty leczenia - przemawiały na korzyść TA [35].

Analiza powikłań wykazała, że pacjenci leczeni MWA doświadczali głównie przemijających objawów, takich jak ból szyi, obrzęk czy chrypka, które ustępowały samoistnie. Nie zgłoszono przypadków trwałych uszkodzeń nerwów, niedoczynności tarczycy ani innych poważnych komplikacji. W grupie operowanej natomiast odnotowano większą częstość występowania powikłań, w tym przypadki trwałej jednostronnej paralizy nerwu krtaniowego, przejściowej hipoparatyreozy oraz niedoczynności tarczycy - w tym także trwałej [35].

Wnioski z szeroko zakrojonej metaanalizy z 2025 roku obejmującej 4829 pacjentów z PTC potwierdzają te obserwacje. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie progresji nowotworu (OR: 1,07; $p = 0,66$) ani przeżycia wolnego od nawrotu (OR: 0,86; $p = 0,50$) pomiędzy pacjentami leczonymi metodą ablacyjną a chirurgiczną. Jednakże TA wiązała się ze znacząco niższym ryzykiem poważnych powikłań (OR: 0,31; $p < 0,001$), krótszym czasem hospitalizacji (średnia różnica: $-3,67$ dnia; $p < 0,001$), krótszym czasem trwania zabiegu (średnia różnica: $-66,33$ min; $p < 0,001$), mniejszą utratą krwi ($-27,43$ ml; $p < 0,001$) oraz niższymi kosztami leczenia ($-860,42$ USD; $p < 0,001$) [70].

Zebrane dane sugerują, że techniki ablacji termicznej, dzięki minimalnej inwazyjności oraz wysokiej skuteczności, mogą stanowić atrakcyjną alternatywę dla tradycyjnego leczenia chirurgicznego u wybranych pacjentów z PTMC. Szczególnie warto rozważyć ich zastosowanie u osób starszych, obciążonych chorobami współistniejącymi lub tych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego bądź świadomie rezygnują z interwencji chirurgicznej.

OGRANICZENIA I PRZYSZŁOŚĆ TERMICZNEJ ABLACJI W LECZENIU RAKA BRODAWKOWATEGO TARCZYCY

Pomimo rosnącego zainteresowania termiczną ablacją (TA) jako skuteczną i minimalnie inwazyjną metodą leczenia brodawkowatego raka tarczycy (PTC), jej szerokie zastosowanie nadal napotyka na istotne ograniczenia kliniczne i metodologiczne. Jednym z głównych wyzwań pozostaje precyzyjne określenie wskazań do zabiegu – zwłaszcza w kontekście pacjentów z mikrobrodawkowatym rakiem tarczycy (PTMC) o niskim ryzyku. Zgodnie z zaleceniami opracowanymi przez Japan Association of Endocrine Surgery, pacjenci nie kwalifikują się do TA,

jeśli występują u nich m.in.: przerzuty do węzłów chłonnych, nacieki na nerw krtaniowy wsteczny lub tchawicę, agresywny podtyp histologiczny guza czy wiek poniżej 20. roku życia [71].

Dodatkowym problemem jest zakres ablacji zdrowej tkanki gruczołu wokół ogniska nowotworowego. Mimo że standardowo przyjmuje się margines 2-5 mm, badania wykazały, że nawet przy rozszerzonym obszarze ablacji możliwe jest pozostawienie resztkowych komórek nowotworowych, co sugeruje potrzebę dalszych analiz w tym zakresie. Problem potęguje brak rutynowego wykonywania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (FNAB) po zabiegu, co utrudnia jednoznaczną ocenę skuteczności miejscowej TA [72].

Z perspektywy badań klinicznych, najpoważniejszym ograniczeniem jest dominacja analiz retrospektywnych, prowadzonych głównie w pojedynczych ośrodkach azjatyckich, głównie w Chinach. Takie projekty są podatne na błędy selekcji oraz utrudniają ocenę ogólnej przydatności TA w różnych populacjach etnicznych i geograficznych. Dodatkowo większość dotychczasowych badań obejmowała pacjentów z jednolitymi, niewielkimi zmianami, co ogranicza możliwość ekstrapolacji wyników na bardziej złożone przypadki kliniczne [46].

Pomimo że aktywny nadzór (AS) jest zalecany jako alternatywna metoda leczenia u pacjentów z niskiego ryzyka PTMC, zwłaszcza w populacji osób starszych, a jego wdrożenie ogranicza się jedynie do badań kontrolnych co sześć miesięcy, co znacząco obniża koszty terapii [41,73], to życie z nieleczoną zmianą nowotworową wiąże się z istotnym obciążeniem psychicznym. W wielu przypadkach prowadzi to do wystąpienia zaburzeń psychicznych, takich jak lęk czy bezsenność [74]. Z tego względu AS pozostaje podejściem kontrowersyjnym w leczeniu PTMC. Eksperci podkreślają, że mimo pewnych ograniczeń TA może nie tylko skutecznie eliminować zmiany nowotworowe, ale również łagodzić psychiczne obciążenie związane z rozpoznaniem raka [46].

Obiecującym kierunkiem rozwoju TA jest zastosowanie jej nie tylko u pacjentów z PTMC, ale również w przypadku zmian przekraczających 1 cm, pod warunkiem braku cech naciekania miejscowego i przerzutów odległych [75]. Warunkiem skuteczności takiego podejścia pozostaje jednak rozwój technik diagnostycznych - szczególnie obrazowania oraz cytologii - które umożliwią trafne wykluczenie agresywnych podtypów nowotworów [76-80]. Równocześnie pojawiają się doniesienia o zastosowaniu TA jako narzędzia kompensującego problem nadrozpoznawalności PTMC, wynikającej z coraz doskonalszych metod obrazowania [78].

W przyszłości kluczowe będzie przeprowadzenie wieloośrodkowych, prospektywnych badań z randomizacją, obejmujących zróżnicowane populacje i porównujących TA nie tylko z leczeniem chirurgicznym, ale również z AS. Tylko w ten sposób możliwe będzie uzyskanie rzetelnych danych umożliwiających podejmowanie świadomych decyzji terapeutycznych i personalizację postępowania w leczeniu PTC [79].

PODSUMOWANIE

Termiczna ablacja (TA) staje się coraz bardziej obiecującą, minimalnie inwazyjną alternatywą dla leczenia chirurgicznego u pacjentów z brodawkowatym rakiem tarczycy (PTC), w szczególności jego mikroskopową postacią (PTMC). Dostępne dane kliniczne, w tym metaanalizy i badania porównawcze, wskazują na wysoką skuteczność technik TA (RFA, MWA, LA) przy jednocześnie niższym ryzyku powikłań, krótszym czasie hospitalizacji oraz lepszej tolerancji ze strony pacjentów. Pomimo obiecujących wyników, zastosowanie TA nadal wiąże się z istotnymi wyzwaniami – m.in. brakiem jednoznacznych wskazań, ograniczoną dostępnością danych długoterminowych oraz niewystarczającą reprezentacją populacji poza Azją. W przyszłości kluczowe będzie przeprowadzenie wieloośrodkowych badań randomizowanych oraz opracowanie międzynarodowych standardów, które pozwolą jednoznacznie określić rolę TA w terapii PTC.

REFERENCJE

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Lubitz CC, Sosa JA. The changing landscape of papillary thyroid cancer: epidemiology, management, and the implications for patients. *Cancer.* 2016;122(24):3754-3759. doi:10.1002/cncr.30201
3. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer.* 2015;136(9):2187-2195. doi:10.1002/ijc.29251
4. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(11):646-653. doi:10.1038/nrendo.2016.110

5. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol.* 2011;24 (suppl 2):S1-S9. doi:10.1038/modpathol.2010.129
6. van Dijk SPJ, Coerts HI, Gunput STG, et al. Assessment of radiofrequency ablation for papillary microcarcinoma of the thyroid: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;148(4):317-325. doi:10.1001/jamaoto.2021.4381
7. Olson E, Wintheiser G, Wolfe KM, Droessler J, Silberstein PT. Epidemiology of thyroid cancer: a review of the National Cancer Database, 2000-2013. *Cureus.* 2019;11(2):e4127. doi:10.7759/cureus.4127
8. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: a review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(3):307-315. doi:10.1016/j.ejso.2017.03.004
9. Zheng W, Wang K, Wu J, Wang W, Shang J. Multifocality is associated with central neck lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1527-1533. doi:10.2147/CMAR.S163263
10. Zhao Q, Ming J, Liu C, et al. Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(3):746-752. doi:10.1245/s10434-012-2654-2
11. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Med J Aust.* 2018;209(2):92-98. doi:10.5694/mja17.01204
12. Gao M, Ge M, Ji Q, et al. 2016 Chinese expert consensus and guidelines for the diagnosis and treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *Cancer Biol Med.* 2017;14(3):203-211. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0051
13. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, et al. Incidences of unfavorable events in the management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid.* 2016;26(1):150-155. doi:10.1089/thy.2015.0313
14. Nakamura T, Miyauchi A, Ito Y, et al. Quality of life in patients with low-risk papillary thyroid microcarcinoma undergoing active surveillance or immediate surgery. *Endocr Pract.* 2020;26(12):1451-1457. doi:10.4158/EP-2020-0201

15. Smulever A, Pitoia F. High incidence of post-surgical adverse events in papillary thyroid carcinoma: a real-world experience. *Endocrine*. 2020;69(3):587-595. doi:10.1007/s12020-020-02310-8
16. Meng K, Tian W, Lv Z, Song X. Horner's syndrome subsequent to minimally invasive video-assisted thyroidectomy in two patients. *Oncol Lett*. 2015;10(1):459-462. doi:10.3892/ol.2015.3159
17. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014;24(1):27-34. doi:10.1089/thy.2013.0367
18. Sakai T, Sugitani I, Ebina A, et al. Active surveillance for T1bN0M0 papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2019;29(1):59-63. doi:10.1089/thy.2018.0462
19. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al. Trends in the implementation of active surveillance for low-risk papillary thyroid microcarcinomas at Kuma Hospital: gradual increase and heterogeneous adoption. *Thyroid*. 2018;28(4):488-495. doi:10.1089/thy.2017.0448
20. Tufano RP, Clayman G, Heller KS, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid*. 2015;25(1):15-27. doi:10.1089/thy.2014.0098
21. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT Jr, Brace CL. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation—what should you use and why? *Radiographics*. 2014;34(5):1344-1362. doi:10.1148/rg.345140054
22. Trimboli P, Castellana M, Sconfienza LM, et al. Efficacy of thermal ablation in benign nonfunctioning solid thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020;67(1):35-43. doi:10.1007/s12020-019-02019-3
23. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association clinical practice guideline for the use of image-guided ablation in benign thyroid nodules. *Eur Thyroid J*. 2020;9(4):172-185. doi:10.1159/000508484

24. Zhang M, Tufano RP, Russell JO, et al. Ultrasound-guided radiofrequency ablation versus surgery for low-risk papillary thyroid microcarcinoma: results from a multicenter study. *Thyroid*. 2020;30(3):408-417. doi:10.1089/thy.2019.0147
25. Zhou W, Ni X, Xu S, et al. Ultrasound-guided laser ablation versus surgery for solitary papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective study. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):897-904. doi:10.1080/02656736.2019.1649475
26. Ding M, Tang X, Cui D, et al. Clinical outcomes of ultrasound-guided radiofrequency ablation for papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective study. *Clin Radiol*. 2019;74(9):712-717. doi:10.1016/j.crad.2019.05.012
27. Yan L, Lan Y, Xiao J, et al. Long-term outcomes of radiofrequency ablation for unifocal low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a large cohort study. *Eur Radiol*. 2021;31(2):685-694. doi:10.1007/s00330-020-07128-6
28. Ji L, Wu Q, Gu J, et al. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation for papillary thyroid microcarcinoma: a prospective study. *Cancer Imaging*. 2019;19(1):16. doi:10.1186/s40644-019-0204-x
29. Papini E, Guglielmi R, Gharib H, et al. Ultrasound-guided laser ablation of incidental papillary thyroid microcarcinoma: a potential therapeutic approach in patients at surgical risk. *Thyroid*. 2011;21(8):917-920. doi:10.1089/thy.2010.0447
30. Deandrea M, Sung JY, Limone P, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation versus observation for nonfunctioning benign thyroid nodules: a randomized controlled international collaborative trial. *Thyroid*. 2015;25(8):890-896. doi:10.1089/thy.2015.0133
31. Garberoglio R, Aliberti C, Appetecchia M, et al. Radiofrequency ablation for thyroid nodules: which indications? *J Ultrasound*. 2015;18(4):423-430. doi:10.1007/s40477-015-0169-y
32. Na DG, Lee JH, Jung SL, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol*. 2012;13(2):117-125. doi:10.3348/kjr.2012.13.2.117

33. Choi Y, Jung SL. Efficacy and safety of thermal ablation techniques for primary papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2020;30(5):720-731. doi:10.1089/thy.2019.0707
34. Xu D, Ge M, Yang A, et al. Guidelines for thermal ablation of thyroid tumors (2019 edition). *J Cancer Res Ther*. 2020;16(5):960-966. doi:10.4103/jcrt.JCRT_558_19
35. Li J, Liu Y, Liu J, Qian L. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation versus surgery for papillary thyroid microcarcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2018;34(5):653-659. doi:10.1080/02656736.2018.1453092
36. Chen Z, Zhang W, He W. Ultrasound-guided thermal ablation for papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;98(3):296-305. doi:10.1111/cen.14857
37. Sessions RB, Davidson BJ. Thyroid cancer. *Med Clin North Am*. 1993;77(3):517-538. doi:10.1016/s0025-7125(16)30237-1
38. Haroon Al Rasheed MR, Xu B. Molecular alterations in thyroid carcinoma. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(4):921-930. doi:10.1016/j.path.2019.08.002
39. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-690. doi:10.1016/j.cell.2014.09.050
40. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2783-2795. doi:10.1016/S0140-6736(16)30172-6
41. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? *Ann Surg*. 2011;254(4):653-660. doi:10.1097/SLA.0b013e318230036d
42. Filippiadis D, Mauri G, Marra P, et al. Percutaneous ablation techniques for renal cell carcinoma: current status and future trends. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(2):21-30. doi:10.1080/02656736.2019.1647352
43. Navarrete-Dechent C, Cordova M, Liopyris K, et al. Reflectance confocal microscopy-guided carbon dioxide laser ablation of low-risk basal cell carcinomas: a prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):984-988. doi:10.1016/j.jaad.2019.06.014

44. Sartori S, Mauri G, Tombesi P, Di Vece F, Bianchi L, Pacella CM. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation is safe and effective in the treatment of small renal tumors in patients at increased bleeding risk. *Int J Hyperthermia*. 2018;35(1):19-25. doi:10.1080/02656736.2018.1468038
45. Puls R, Langner S, Rosenberg C, et al. Laser ablation of liver metastases from colorectal cancer with MR thermometry: long-term results. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(2):225-234. doi:10.1016/j.jvir.2008.10.018
46. Min Y, Wang X, Chen H, et al. Thermal ablation for papillary thyroid microcarcinoma: how far we have come? *Cancer Manag Res*. 2020;12:13369-13379. doi:10.2147/CMAR.S287473
47. Zhou W, Ni X, Xu S, et al. Laser ablation versus microwave ablation for unifocal papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective comparative study. *Lasers Surg Med*. 2020;52(9):855-862. doi:10.1002/lsm.23238
48. Jondal DE, Thompson SM, Butters KA, et al. Heat stress and hepatic laser thermal ablation induce hepatocellular carcinoma growth: role of PI3K/mTOR/AKT signaling. *Radiology*. 2018;288(3):730-738. doi:10.1148/radiol.2018172944
49. Kim HJ, Chung SM, Kim H, et al. Long-term efficacy of ultrasound-guided laser ablation for papillary thyroid microcarcinoma: a multicenter study. *Thyroid*. 2021;31(11):1723-1729. doi:10.1089/thy.2021.0151
50. Naccarelli GV, Shih HT, Jalal S. Catheter ablation for the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1995;6(10 Pt 2):951-961. doi:10.1111/j.1540-8167.1995.tb00371.x
51. Huang SK. Advances in applications of radiofrequency current to catheter ablation therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991;14(1):28-42. doi:10.1111/j.1540-8159.1991.tb04044.x
52. Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: mechanisms and advances. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(3):199-208. doi:10.1038/nrc3672
53. Zhang M, Luo Y, Zhang Y, Tang J. Efficacy and safety of ultrasound-guided radiofrequency ablation for low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a prospective study. *Thyroid*. 2016;26(11):1581-1587. doi:10.1089/thy.2015.0471

54. Xiao J, Zhang M, Zhang Y, et al. Radiofrequency ablation for T1bN0M0 papillary thyroid carcinoma: a retrospective study. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):392-398. doi:10.1080/02656736.2020.1752945
55. Wu R, Luo Y, Tang J, et al. Ultrasound-guided radiofrequency ablation for papillary thyroid microcarcinoma: experience in 198 patients. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):168-174. doi:10.1080/02656736.2019.1708480
56. Yan L, Zhang M, Song Q, Luo Y. Radiofrequency ablation versus lobectomy for low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a propensity-matched cohort study. *Thyroid*. 2021;31(11):1662-1672. doi:10.1089/thy.2021.0100
57. Feng JW, Qu Z, Qin AC, et al. Significance of multifocality in papillary thyroid carcinoma: a large cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(10 Pt A):1820-1828. doi:10.1016/j.ejso.2020.06.015
58. Yan L, Zhang M, Song Q, Xiao J, Zhang Y, Luo Y. Radiofrequency ablation for bilateral papillary thyroid microcarcinoma: a multicenter retrospective study. *Front Endocrinol*. 2021;12:663636. doi:10.3389/fendo.2021.663636
59. Yan L, Zhang M, Song Q, Xie F, Luo Y. Radiofrequency ablation for multifocal versus unifocal papillary thyroid microcarcinoma: a multicenter retrospective study. *Eur Radiol*. 2022;32(2):1216-1226. doi:10.1007/s00330-021-08133-z
60. He H, Song Q, Lan Y, et al. Radiofrequency ablation in patients aged 55 years and older with papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective study. *Int J Hyperthermia*. 2021;38(1):604-610. doi:10.1080/02656736.2021.1912416
61. Tinguely P, Frehner L, Lachenmayer A, et al. Stereotactic image-guided microwave ablation for the treatment of liver tumors: clinical outcomes and technical aspects. *Front Oncol*. 2020;10:842. doi:10.3389/fonc.2020.00842
62. Iezzi R, Cioni R, Basile D, et al. Standardizing percutaneous microwave ablation in lung tumors: a consensus statement. *Eur Radiol*. 2021;31(4):2173-2182. doi:10.1007/s00330-020-07299-2

63. Li X, Liang P, Yu J, et al. The role of contrast-enhanced ultrasound in percutaneous microwave ablation for renal cell carcinoma. *Radiol Oncol.* 2013;47(4):398-404. doi:10.2478/raon-2013-0038
64. Yue W, Wang S, Yu S, Wang B. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of solitary T1N0M0 papillary thyroid microcarcinoma: initial experience. *Int J Hyperthermia.* 2014;30(2):150-157. doi:10.3109/02656736.2014.885590
65. Teng DK, Li HQ, Sui GQ, et al. Microwave ablation for primary papillary thyroid microcarcinoma: feasibility in 185 patients. *Endocrine.* 2019;64(1):109-117. doi:10.1007/s12020-019-01868-2
66. Teng DK, Li WH, Du JR, et al. Microwave ablation for papillary thyroid microcarcinoma: 5-year follow-up study. *Thyroid.* 2020;30(12):1752-1758. doi:10.1089/thy.2020.0049
67. Yue WW, Qi L, Wang DD, et al. Ultrasound-guided microwave ablation of low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a longer-term prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):1791-1800. doi:10.1210/clinem/dgaa128
68. Teng D, Sui G, Liu C, et al. Low-power microwave ablation for primary papillary thyroid microcarcinoma: 3-year follow-up study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(4):771-779. doi:10.1007/s00432-018-2607-7
69. Zhang J, Liu J, Yi W, et al. Thermal ablation for multifocal papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Endocrine.* 2024;85(1):35-43. doi:10.1007/s12020-024-03710-w
70. Yu N, Zhao ZL, Wei Y, Cao SL, Wu J, Yu MA. Comparison of ultrasound-guided thermal ablation and surgery for papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia.* 2025;42(1):2464206. doi:10.1080/02656736.2025.2464206
71. Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, et al. Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma: recommendations from the Japan Association of Endocrine Surgery task force. *Thyroid.* 2021;31(2):183-192. doi:10.1089/thy.2020.0330
72. Lu C, Li X, Chu X, et al. Clinical effects of microwave ablation in papillary thyroid microcarcinoma: a multicenter study. *Front Endocrinol.* 2021;12:751213. doi:10.3389/fendo.2021.751213

73. Sugitani I, Ito Y, Miyauchi A, et al. Active surveillance versus immediate surgery: questionnaire survey of patients with papillary thyroid microcarcinoma in Japan. *Thyroid*. 2019;29(11):1563-1571. doi:10.1089/thy.2019.0211
74. Yoshida Y, Horiuchi K, Okamoto T. Patients' views on the management of papillary thyroid microcarcinoma: active surveillance or surgery. *Thyroid*. 2020;30(5):681-687. doi:10.1089/thy.2019.0420
75. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(3):176-188. doi:10.1038/s41574-020-00448-z
76. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, et al. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Front Endocrinol*. 2020;11:102. doi:10.3389/fendo.2020.00102
77. Ullmann TM, Thiesmeyer JW, Lee YJ, et al. RET fusion–positive papillary thyroid carcinomas are more aggressive than RAS or BRAF V600E mutated tumors. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(7):4266-4273. doi:10.1245/s10434-022-11418-2
78. Ye D, Jiang Y, Sun Y, et al. METTL7B promotes migration and invasion in thyroid cancer through epithelial–mesenchymal transition. *J Mol Endocrinol*. 2019;63(1):51-61. doi:10.1530/JME-18-0261
79. Bi W, Huang J, Nie C, et al. circRNA_102171 promotes papillary thyroid carcinoma progression through the Wnt/ β -catenin pathway. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):275. doi:10.1186/s13046-018-0936-7
80. Cho SJ, Suh CH, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Diagnostic performance of CT in the detection of metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019;29(9):4635-4647. doi:10.1007/s00330-019-06036-8

TERAPIA REZŪM JAKO NOWOCZESNA METODA LECZENIA ŁAGODNEGO ROZROSTU PROSTATY

Mateusz Faryniarz, Jakub Warecki, Magdalena Trólka

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

Abstrakt: Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH) stanowi jedno z najczęstszych schorzeń urologicznych u mężczyzn w wieku powyżej 50 lat. Wraz z postępem technologicznym rozwijane są coraz mniej inwazyjne metody leczenia, które oferują porównywalną skuteczność do tradycyjnych technik chirurgicznych, przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka powikłań. Jedną z takich metod jest terapia parą wodną z użyciem systemu Rezūm. Terapia ta opiera się na dostarczaniu kontrolowanych impulsów pary wodnej bezpośrednio do tkanki rozrostowej, co prowadzi do jej selektywnej ablacji. Celem niniejszej pracy jest kompleksowe omówienie epidemiologii i patogenezы BPH, diagnostyki i klasycznych metod leczenia, a także dogłębna analiza terapii Rezūm – od historii jej rozwoju, przez mechanizm działania, po skuteczność, bezpieczeństwo i zastosowanie w praktyce klinicznej. Przedstawiono również przegląd aktualnych danych dotyczących efektywności tej metody, możliwych działań niepożądanych, kosztów oraz dostępności w Polsce. Praca może stanowić punkt wyjścia dla dalszych analiz porównawczych oraz wdrażania Rezūm do szerzej rozumianej praktyki klinicznej.

Słowa kluczowe: łagodny rozrost gruczołu krokowego, małoinwazyjny zabieg chirurgiczny, para wodna, terapia Rezūm

Abstract: Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common urological conditions in men over the age of 50. With advances in technology, less invasive treatment methods are being developed that offer comparable efficacy to traditional surgical techniques, while reducing the risk of complications. One such method is steam therapy using the Rezūm system. This therapy is based on delivering controlled pulses of steam directly to the proliferative tissue, resulting in its selective ablation. The purpose of this work is to provide a comprehensive overview of the epidemiology and pathogenesis of BPH, diagnosis and classical treatments, as well as an in-depth analysis of Rezūm therapy - from the history of its development, through its mechanism of action, to its efficacy, safety and application in clinical practice. A review of current data on the effectiveness of this method, possible side effects, costs and availability in Poland is also presented. The work can serve as a starting point for further comparative analysis and implementation of Rezūm into wider clinical practice.

Keywords: benign prostatic hyperplasia (BPH), minimally invasive surgery, Rezūm therapy, steam

WPROWADZENIE

W obliczu obecnej sytuacji demograficznej i szybko starzejącej się struktury społeczeństwa coraz bardziej powszechnym i narastającym problemem stają się schorzenia urologiczne, a w szczególności te, które dotyczą gruczołu krokowego. Uważa się, że dysfunkcje prostaty takie jak na przykład jej łagodny rozrost (ang. benign prostatic hyperplasia, BPH) stanowią wręcz nieodłączny i naturalny element procesu starzenia [1-3]. Dowodzą temu liczne badania naukowe według których nawet około 90 % mężczyzn w wieku powyżej 80 r.ż. zmaga się z tym schorzeniem [4]. Prowadzić może ono do uciążliwych objawów pogarszających jakość życia, samopoczucie i ogólną produktywność cierpiących na nie mężczyzn [5, 6]. Wraz z dynamicznym rozwojem medycyny powstało wiele różnych form leczenia BPH. Wśród nich na szczególne wyróżnienie zasługują te małoinwazyjne, niosące małe ryzyko powikłań a jednocześnie skuteczne metody terapeutyczne. Takie podejście oferuje innowacyjna, wprowadzona w 2015 roku terapia parą wodną Rezūm stając się konkurencyjną i atrakcyjną alternatywą dla dotychczasowych metod leczenia. Głównym celem niniejszego opracowania jest przybliżenie zagadnienia wykorzystania terapii Rezūm w leczeniu łagodnego rozrostu prostaty z uwzględnieniem procedury terapeutycznej, jej skuteczności, bezpieczeństwa i pozostałych aspektów wraz z odniesieniem do innych metod leczenia.

EPIDEMIOLOGIA I PATOGENEZA BPH

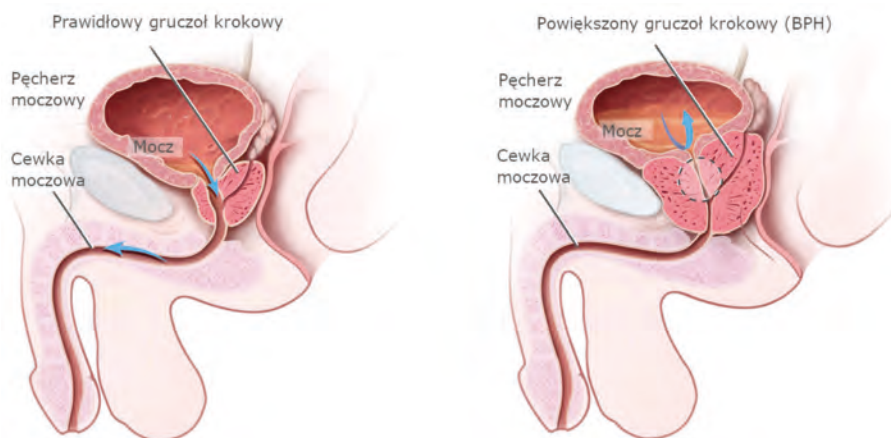
Wprowadzenie do BPH

Łagodny rozrost gruczołu krokowego stanowi jedno z najczęstszych schorzeń występujących u mężczyzn w średnim i podeszłym wieku. Cechuje się on nienowotworową proliferacją komórek nabłonkowych i zrębowych, głównie w strefie przejściowej gruczołu krokowego. W konsekwencji prowadzi to do powiększenia objętości stercza i mechanicznego ucisku cewki moczowej [7].

Epidemiologia

Częstość występowania BPH wykazuje wyraźny związek z wiekiem – u mężczyzn w wieku 40–49 lat stwierdza się ją w badaniach histologicznych u ok. 20%, natomiast po 80. roku życia u ponad 80% [3, 9]. Warto zaznaczyć, że nie każdemu przypadkowi rozrostu tkankowego towarzyszą objawy kliniczne –

jedynie około 50% pacjentów z BPH rozwija dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms, LUTS), a jeszcze mniejszy odsetek wymaga leczenia chirurgicznego [10].



Rycina 1. Porównanie prawidłowego odpływu moczu (po lewej) do zaburzeń odpływu w łagodnym rozroście stercza (po prawej) [8]

Czynniki ryzyka

Do rozwoju BPH przyczyniają się czynniki genetyczne – u mężczyzn z dodatnim wywiadem rodzinnym ryzyko wystąpienia choroby jest nawet czterokrotnie wyższe [11]. Istnieją również dowody na związek pomiędzy BPH a zespołem metabolicznym, insulinoopornością oraz otyłością centralną [12, 13]. W jednym z badań wykazano, że wysokie BMI koreluje z większą objętością gruczołu krokowego i cięższym nasileniem objawów LUTS [14]. Nie bez znaczenia pozostają również czynniki środowiskowe i styl życia. Dieta wysokotłuszczowa, siedzący tryb życia oraz spożycie alkoholu mogą wpływać na rozwój BPH, choć wyniki badań w tym zakresie są niejednoznaczne [15, 16]. Różnice etniczne również mogą mieć znaczenie – mężczyźni rasy czarnej wykazują wyższe ryzyko rozwoju objawowego BPH w porównaniu z mężczyznami rasy białej czy Azjatami [17].

Patogeneza choroby

Patogeneza BPH to złożony proces, którego podstawą jest nieprawidłowa równowaga pomiędzy proliferacją a apoptozą komórek nabłonka i zrębu stercza,

skutkująca ich stopniowym przyrostem [18]. Głównym mediatorem tego procesu jest dihydrotestosteron (DHT), powstający z testosteronu pod wpływem enzymu 5 α -reduktazy typu II. DHT wykazuje 2–5 razy silniejsze powinowactwo do receptora androgenowego niż testosteron. Wiąże się to z intensywną aktywnością transkrypcyjną genów odpowiedzialnych za proliferację komórkową [19]. Z wiekiem zmienia się również stosunek estrogenów do androgenów – obserwuje się względny wzrost poziomu estrogenów, które mogą promować ekspresję receptorów androgenowych, a tym samym nasilać odpowiedź na DHT [20, 21]. Czynniki hormonalne są zatem kluczowym elementem w rozwoju BPH, ale nie jedynym. Coraz większe znaczenie przypisuje się lokalnemu stanowi zapalnemu. Przewlekłe zapalenie stercza – zarówno klinicznie jawne, jak i subkliniczne – prowadzi do aktywacji komórek układu immunologicznego i wydzielania cytokin (IL-6, IL-8, TNF- α), które promują wzrost i włóknienie zrębu [22, 23]. Badania histopatologiczne wskazują, że nacieki zapalne występują w większości przypadków BPH i korelują z objętością gruczołu oraz nasileniem LUTS [24]. Ważną rolę w rozroście gruczołu odgrywają również czynniki wzrostu, takie jak FGF (fibroblast growth factor), EGF (epidermal growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor) oraz TGF- β (transforming growth factor beta), które promują angiogenezę, proliferację i zmiany w macierzy zewnątrzkomórkowej [25, 26]. Patofizjologia BPH stwarza podstawy do terapii ukierunkowanej molekularnie – inhibitory 5 α -reduktazy (np. finasteryd, dutasteryd) zmniejszają poziom DHT, a antagoniści receptorów α 1-adrenergicznych (np. tamsulozyna) redukują napięcie mięśni gładkich w szyi pęcherza i cewce moczowej [27, 28].

Objawy i konsekwencje BPH

Charakterystyczne symptomy

Do najbardziej charakterystycznych objawów BPH należy częstomocz, czyli potrzeba częstego oddawania moczu - w szczególności w porach nocnych (nokturia). Cierpiący na łagodny rozrost prostaty mężczyźni mają trudność w rozpoczęciu oddawania moczu, a jego strumień jest zwężony, przerywany i osłabiony. Proces mikcji jest wydłużony, a towarzyszyć mu mogą również dolegliwości bólowe i uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza. Innym charakterystycznym symptomem jest częste i gwałtowne parcie na mocz, czyli nagła i trudna do opanowania potrzeba oddania moczu. Do mniej typowych objawów można zaliczyć uczucie parcia na pęcherz, a także ból w podbrzuszu lub okolicy krocza

spowodowany zastojem moczu prowadzącym do namnażania się bakterii i rozwoju zakażeń układu moczowego [29].

Powikłania

W zaawansowanym stadium choroby, gdy dochodzi do zalegania moczu po mikcji mogą rozwinąć się różnego rodzaju groźne powikłania. Jednym z najczęstszych i najbardziej niebezpiecznych jest powodujące silny ból ostre zatrzymanie moczu. Przewlekła retencja moczu może prowadzić do osłabienia mięśnia wypieracza pęcherza, co skutkuje nietrzymaniem moczu z przepełnienia. Wynikające z retencji moczu częste infekcje dróg moczowych mogą prowadzić do powikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek. Długotrwały zastój moczu sprzyja także powstawaniu kamieni pęcherza moczowego, które mogą powodować nawracający krwiomocz [30]. W skrajnych przypadkach przewlekłe utrudnienie odpływu moczu może prowadzić do wodonercza i niewydolności nerek [31].

DIAGNOSTYKA I TRADYCYJNE METODY LECZENIA

Diagnostyka BPH

Rozpoznanie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego opiera się na kompleksowej ocenie objawów zgłaszanych przez pacjenta, badaniu fizykalnym oraz badaniach dodatkowych. Ich celem jest potwierdzenie rozrostu, ocena jego nasilenia i wykluczenie innych przyczyn dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych. Pierwszym krokiem diagnostycznym jest dokładny wywiad lekarski, obejmujący ocenę częstości, nasilenia i wpływu objawów na jakość życia pacjenta. Pomocnym narzędziem jest Międzynarodowy Kwestionariusz Objawów Prostatycznych (IPSS), który klasyfikuje nasilenie LUTS na łagodne, umiarkowane i ciężkie [32]. Uzupełniając wykorzystuje się dzienniczek mikcyjny, pozwalający obiektywizować częstość oddawania moczu i ewentualne epizody nietrzymania moczu [33]. Badanie per rectum (DRE) umożliwia ocenę wielkości, spistości i symetrii stercza, choć jego czułość w ocenie objętości jest ograniczona [34]. U wszystkich pacjentów zaleca się wykonanie oznaczenia poziomu swoistego antygenu sterczowego (PSA), który – choć niespecyficzny – może sugerować obecność współistniejącej patologii, w tym raka prostaty [35]. Dodatkowo badanie ogólne moczu pomaga wykryć zakażenia i hematurię, natomiast ultrasonografia przezbrzuszną (czasem przezodbytniczą – TRUS) umożliwia precyzyjne określenie objętości gruczołu,

zalegania po mikcji oraz obecność zmian ogniskowych [36]. U niektórych pacjentów wykonuje się uroflowmetrię, oceniającą maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}), a także testy urodynamiczne – szczególnie w przypadkach diagnostycznie niejasnych lub przy nieskuteczności leczenia zachowawczego [37]. U części pacjentów przeprowadza się również pomiar zalegającego moczu po mikcji (post-void residual, PVR), który pozwala ocenić ilość moczu pozostającą w pęcherzu po oddaniu moczu i może wskazywać na zaburzenia opróżniania pęcherza.

Leczenie farmakologiczne i chirurgiczne

Tradycyjne podejścia terapeutyczne BPH można podzielić na postępowanie farmakologiczne oraz chirurgiczne. Wybór leczenia uzależniony jest od stopnia nasilenia objawów, objętości stercza oraz preferencji pacjenta. Leczenie farmakologiczne jest podstawą terapii BPH o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. Stosowane są głównie dwie grupy leków: antagoniści receptorów α_1 -adrenergicznych, tacy jak tamsulozyna czy alfuzosyna, które zmniejszają napięcie mięśni gładkich szyi pęcherza i stercza, poprawiając przepływ moczu oraz inhibitory 5α -reduktazy (finasteryd, dutasteryd), które redukują objętość gruczołu przez zahamowanie konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT) [27, 38]. Często stosuje się terapię skojarzoną, szczególnie u pacjentów z dużą objętością stercza i cięższymi objawami [28]. W przypadku braku skuteczności leczenia zachowawczego lub obecności powikłań (np. zatrzymania moczu, nawrotowego zakażenia dróg moczowych, wodonercza) rozważa się leczenie operacyjne. Złotym standardem jest opracowana i wprowadzona w 1926 roku przez Maksymiliana Sterna chirurgiczna technika przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (ang. Transurethral Resection of the Prostate, TURP). Wspomniana technika pozwala na szybkie ustąpienie objawów, choć wiąże się z ryzykiem krwawień, zaburzeń erekcji oraz wytrysku wstecznego [39]. Pomimo powikłań jakie niesie za sobą metoda TURP jest ona nadal stosowana jako skuteczna, tania i sprawdzona opcja leczenia chirurgicznego [40]. Alternatywami są mniej inwazyjne techniki, takie jak wyłuszczenie laserowe (HoLEP) czy termoterapia mikrofalowa (TUMT), jednak ich dostępność i doświadczenie operatorów bywają ograniczające [41, 42].

Tabela 1. Porównanie technik leczenia BPH: Rezūm w porównaniu do alternatywnych metod leczenia (TURP/HoLEP/TUMT/UroLift) [43, 44, 45, 46, 47, 48]

Zabieg	IPSS (zmiana)	Qmax (Δ mL/s)	PVR (Δ ml)	Czas cew- nikowania	Reoperacje (1–5 lat)	Funkcje seksualne
Rezūm (WVTT)	↓ 8–15 pkt (–40–60%)	↑ 3–6	Umiarkowany spadek	3–9 dni	2–5% (2 lata); wyższe długo- terminowo	Ejakulacja i erekcja zachowane
TURP	↓ 15–20+ pkt	↑ ≥10	Znaczny spadek	1–2 dni	Rzadkie w 1–3 lata	Częsta utra- ta ejakulacji; erekcja zwykle zachowana
HoLEP	↓ 15–20+ pkt	↑ ≥10 (największe)	Znaczny spadek	1 dzień	Bardzo niskie, najniższe wskaźniki	Częste zabu- rzenia ejaku- lacji; erekcja zwykle zachowana
TUMT	Umiarkowana poprawa	↑ małe– umiarko- wane	Umiarkowany spadek	Krótki/ zmienny	10–30% (1–5 lat)	Ejakulacja częściej zachowana; erekcja zwykle zachowana
UroLift (PUL)	↓ 8–12 pkt	↑ 3–5	Mały–umi- arkowany spadek	Brak długiego cewniko- wania	10–20% (3–5 lat)	Ejakulacja i erekcja dobrze zachowane

WPROWADZENIE DO TECHNOLOGII REZŪM

Rys historyczny i rozwój metody

Postęp w dziedzinie leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) w ostatnich dekadach zaowocował rozwojem mniej inwazyjnych technik, których celem jest zachowanie skuteczności tradycyjnych metod operacyjnych przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych. Jedną z najbardziej innowacyjnych i obiecujących metod tego rodzaju jest system Rezūm, wykorzystujący energię pary wodnej do ablacji tkanki stercza. Terapia Rezūm została opracowana jako alternatywa dla klasycznych technik chirurgicznych, takich jak TURP,

oraz jako mniej inwazyjna opcja dla pacjentów nieodpowiadających na leczenie farmakologiczne. Technologia została zatwierdzona przez FDA w 2015 roku po serii badań przedklinicznych i klinicznych, potwierdzających jej bezpieczeństwo i skuteczność [49]. Początkowo stosowana głównie w Stanach Zjednoczonych, metoda ta zyskała w kolejnych latach popularność również w Europie, Azji oraz Australii, jako jedna z tzw. technik "termicznej ablacji" stercza [50].

Mechanizm działania

System Rezūm wykorzystuje energię zawartą w parze wodnej do selektywnego niszczenia tkanki gruczołu krokowego odpowiedzialnej za utrudnienie odpływu moczu. Procedura polega na przezcewkowym wprowadzeniu aplikatora, przez który podawane są krótkie impulsy pary wodnej bezpośrednio do strefy przejściowej stercza – obszaru najbardziej podatnego na rozrost w BPH. Para wodna, po wtłoczeniu do tkanki, oddaje swoją energię w postaci ciepła, co powoduje denaturację białek i martwicę komórek gruczołu. Proces ten prowadzi do stopniowej resorpcji martwiczej tkanki przez układ immunologiczny pacjenta, czego efektem jest zmniejszenie objętości stercza i poprawa drożności cewki moczowej [51]. W odróżnieniu od metod elektroresekcyjnych czy laserowych, Rezūm nie wywołuje rozległych uszkodzeń mechanicznych, co przekłada się na mniejsze ryzyko krwawień, krótszy czas rekonwalescencji oraz lepsze zachowanie funkcji seksualnych – w tym potencjału i wytrysku [52].

WPROWADZENIE DO TECHNOLOGII REZŪM

Przygotowanie do zabiegu

Przed wykonaniem procedury zaleca się standardowe przygotowanie obejmujące: ocenę objętości stercza z uwzględnieniem strefy przejściowej – docelowego miejsca działania terapii, wykluczenie współistniejącej infekcji dróg moczowych (badanie ogólne moczu) oraz ocenę zdolności do mikcji po zabiegu (pacjenci z ryzykiem zatrzymania moczu mogą wymagać dłuższej kateteryzacji po procedurze) [49, 53]. Rozważenie profilaktyki antybiotykowej – choć nie ma jednoznacznych wytycznych, wielu operatorów stosuje jednorazową dawkę antybiotyku przed zabiegiem [51].

Technika zabiegowa

Zabieg może być wykonywany ambulatoryjnie, zazwyczaj w znieczuleniu miejscowym lub w krótkim znieczuleniu ogólnym, w zależności od preferencji ośrodka i tolerancji pacjenta. Pacjent znajduje się w pozycji litotomijnej. Do cewki moczowej wprowadza się specjalnie zaprojektowany aplikator systemu Rezūm, zintegrowany z kamerą endoskopową. Aplikator pozwala na precyzyjne umieszczenie igły w wybranym miejscu w obrębie strefy przejściowej stercza. Po ustaleniu punktu aplikacji operator aktywuje mechanizm uwalniający parę wodną – w standardowej procedurze aplikuje się 9-sekundowe impulsy, które wprowadzają pod wysokim ciśnieniem ok. 0,5 ml pary wodnej o temperaturze $\sim 103^{\circ}\text{C}$ do tkanki prostaty. Para wodna szybko rozprzestrzenia się w przestrzeni międzykomórkowej, oddając energię cieplną i powodując koagulacyjną martwicę komórek. Zabieg obejmuje zwykle 4–10 iniekcji (w zależności od objętości i morfologii gruczołu), rozmieszczonych równomiernie po obu stronach stercza. Każda aplikacja odbywa się na głębokość ok. 1 cm, a operator zachowuje odpowiednie odstępy między kolejnymi miejscami aplikacji, by uniknąć nadmiernej kumulacji energii. W przypadku obecności płata środkowego, możliwe jest także jego leczenie osobną aplikacją pary, co zostało potwierdzone jako bezpieczne i skuteczne [50].

Postępowanie po zabiegu

Po zakończeniu procedury większość pacjentów wymaga tymczasowego założenia cewnika Foley’a – zwykle na okres 3–5 dni. Czas katetyzacji może się wydłużyć u pacjentów z wcześniej istniejącym zatrzymaniem moczu lub bardzo dużym gruczołem [54]. Po zabiegu możliwe są łagodne objawy podrażnienia – np. częstomocz, pieczenie przy mikcji, uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza – które zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni do tygodni. Pełna poprawa objawowa następuje stopniowo, ponieważ organizm potrzebuje czasu na resorpcję martwiczego tkanki – pierwsze efekty są zauważalne po 2–4 tygodniach, a maksymalna poprawa objawów osiągana jest zwykle w ciągu 3 miesięcy [52].

ANALIZA POZOSTAŁYCH ASPEKTÓW ZABIEGU REZŪM

Kwalifikacja i przeciwwskazania

Kwalifikacja pacjenta do leczenia zabiegowego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego wymaga uwzględnienia zarówno stanu klinicznego, jak i anatomicznych cech gruczołu. Szczególne znaczenie ma obecność zakażenia układu moczowego, które stanowi przeciwwskazanie do planowych procedur endoskopowych, gdyż zwiększa ryzyko powikłań infekcyjnych i septycznych. Leczenie powinno być poprzedzone eradykacją infekcji i uzyskaniem ujemnego posiewu moczu [55]. Kolejnym istotnym aspektem kwalifikacji jest objętość gruczołu, która ogranicza skuteczność klasycznej resekcji przezcewkowej. Nie stanowi ona jednak przeszkody dla nowoczesnych technik enukleacyjnych, takich jak HoLEP, wykazujących wysoką skuteczność i bezpieczeństwo także w przypadku prostat przekraczających 200 ml [56]. Ważnym problemem klinicznym jest także obecność płata środkowego, co może nasilać objawy przeszkody podpęcherzowej oraz zmniejszać efektywność części procedur minimalnie inwazyjnych. W takich przypadkach preferowane są metody pozwalające na jego bezpośrednie usunięcie lub wyraźną redukcję [57]. Dlatego prawidłowa kwalifikacja obejmuje nie tylko ocenę objawów i chorób współistniejących, ale także wykluczenie infekcji, precyzyjną ocenę objętości oraz morfologii gruczołu, co umożliwia dobór optymalnej metody zabiegowej i minimalizuje ryzyko powikłań.

Efektywność i bezpieczeństwo metody

W badaniach klinicznych wykazano, że Rezūm prowadzi do istotnej i trwałej poprawy objawów dolnych dróg moczowych (LUTS) ocenianych na podstawie IPSS, z ich redukcją nawet o 50% w ciągu 3 miesięcy od zabiegu [58]. Utrzymanie efektu terapeutycznego potwierdzono w badaniach obserwacyjnych trwających do pięciu lat, przy jednoczesnym niskim odsetku reoperacji (ok. 4,4%) [59]. To stawia terapię Rezūm na równi ze skutecznością klasycznych technik operacyjnych, ale przy znacznie mniejszej inwazyjności. Po zabiegu pacjenci powracają do normalnej aktywności życiowej w ciągu kilku dni. Większość chorych wymaga czasowej katetyzacji po procedurze (średnio 3–5 dni), jednak odsetek powikłań jest niski, a objawy podrażnienia dolnych dróg moczowych zwykle ustępują samoistnie w ciągu 2–4 tygodni [50].

Miejsca terapii Rezūm w aktualnych rekomendacjach

Z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa i udowodnioną skuteczność, terapia Rezūm została uwzględniona w wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (AUA). Stanowi ona rekomendowaną opcję leczenia dla mężczyzn z objawowym BPH, szczególnie tych preferujących mniej inwazyjne podejścia lub obawiających się zaburzeń seksualnych po leczeniu [59]. W Europie metoda ta również zyskuje uznanie, zwłaszcza w grupie pacjentów w wieku produkcyjnym, u których zachowanie funkcji seksualnych ma istotne znaczenie w wyborze metody leczenia.

Koszty terapii Rezūm i dostępność w Polsce

Koszt terapii Rezūm zależy od kraju, systemu refundacyjnego oraz typu placówki. W USA pełny koszt zabiegu może wynosić od 3 000 do 5 000 USD, natomiast w krajach europejskich ceny wahają się od 2 000 do 4 000 EUR, przy czym w części państw (np. Niemcy, Francja) procedura podlega częściowej refundacji [60]. W Polsce dostępność terapii Rezūm jest wciąż ograniczona, choć systematycznie rośnie. Pierwsze zabiegi wykonano w kraju około 2021 roku w ramach prywatnych placówek urologicznych. Obecnie metoda dostępna jest przede wszystkim w wybranych klinikach prywatnych (np. w Warszawie, Krakowie, Gdańsku), jednak nie jest jeszcze refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Brak refundacji i relatywnie wysoki koszt (średnio 10 000–14 000 zł) ograniczają dostęp do tej metody, jednak zainteresowanie pacjentów – zwłaszcza młodszych mężczyzn – dynamicznie rośnie.

PODSUMOWANIE

Łagodny rozrost gruczołu krokowego to schorzenie o dużym znaczeniu klinicznym i społecznym, istotnie wpływające na jakość życia pacjentów. Tradycyjne metody leczenia, takie jak farmakoterapia czy przezcewkowa resekcja prostaty (TURP), pozostają skuteczne, jednak ich ograniczenia oraz ryzyko powikłań skłaniają do poszukiwania alternatywnych, mniej inwazyjnych opcji. Terapia Rezūm stanowi nowoczesną metodę leczenia BPH, łączącą wysoką skuteczność kliniczną z bezpieczeństwem oraz minimalnym wpływem na funkcje seksualne. Dzięki zastosowaniu kontrolowanych aplikacji pary wodnej, możliwe jest selektywne usunięcie przerostowej tkanki stercza bez potrzeby hospitalizacji. Badania wykazują

trwałą poprawę objawową, niskie ryzyko nawrotów i dobre wyniki jakości życia pacjentów. Choć dostępność metody w Polsce jest nadal ograniczona i wymaga wsparcia systemowego, Rezūm posiada potencjał, by stać się jednym z filarów nowoczesnej urologii. Dalsze badania oraz analiza kosztów i skuteczności w warunkach lokalnych mogą przyczynić się do szerszego wdrożenia tej technologii w leczeniu BPH.

REFERENCJE

1. Rullis I, Shaeffer JA, Lilien OM. Incidence of prostatic carcinoma in the elderly. *Urology*. 1975;6(3):295-297. doi:10.1016/0090-4295(75)90749-9
2. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo*. 1994;8(3):439-443.
3. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132(3):474-479. doi:10.1016/s0022-5347(17)49698-4
4. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade?. *Urology*. 2000;56(5 Suppl 1):3-6. doi:10.1016/s0090-4295(00)00747-0
5. Welch G, Weinger K, Barry MJ. Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Urology*. 2002;59(2):245-250. doi:10.1016/s0090-4295(01)01506-0
6. Launer BM, McVary KT, Ricke WA, Lloyd GL. The rising worldwide impact of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2021;127(6):722-728. doi:10.1111/bju.15286
7. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Rev Urol*. 2005;7(Suppl 9):S3-S14.
8. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms. National Cancer Institute. Published February 2, 2011. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/benign-prostatic-hyperplasia>

9. McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care*. 2006;12(5 Suppl):S122-S128.
10. Emberton M, Fitzpatrick JM. The Reten-World survey of the management of acute urinary retention: preliminary results. *BJU Int*. 2008;101 Suppl 3:27-32. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07491.x
11. Bosch JL, Bangma CH, Groeneveld FP, Bohnen AM. The long-term relationship between a real change in prostate volume and a significant change in lower urinary tract symptom severity in population-based men: the Krimpen study. *Eur Urol*. 2008;53(4):819-827. doi:10.1016/j.eururo.2007.08.042
12. Hammarsten J, Högstedt B. Clinical, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia. *Blood Press*. 1999;8(1):29-36. doi:10.1080/080370599438365
13. Sarma AV, Wei JT, Jacobson DJ, et al. Comparison of lower urinary tract symptom severity and associated bother between community-dwelling black and white men: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status and the Flint Men's Health Study. *Urology*. 2003;61(6):1086-1091. doi:10.1016/s0090-4295(03)00154-7
14. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, et al. Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol*. 2008;167(8):925-934. doi:10.1093/aje/kwm389
15. Nandeesh H. Benign prostatic hyperplasia: dietary and metabolic risk factors. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):649-656. doi:10.1007/s11255-008-9333-z
16. Siqueira MHB. Risk factors for benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2025;71(6):e20250343. Published 2025 Jul 7. doi:10.1590/1806-9282.20250343
17. Platz EA, Kawachi I, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Race, ethnicity and benign prostatic hyperplasia in the health professionals follow-up study. *J Urol*. 2000;163(2):490-495.
18. Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol*. 2005;40(3):121-128.

doi:10.1016/j.exger.2004.12.008

19. Andriole G, Bruchovsky N, Chung LW, et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004;172(4 Pt 1):1399-1403. doi:10.1097/01.ju.0000139539.94828.29
20. Izumi K, Mizokami A, Lin WJ, Lai KP, Chang C. Androgen receptor roles in the development of benign prostate hyperplasia. *Am J Pathol.* 2013;182(6):1942-1949. doi:10.1016/j.ajpath.2013.02.028
21. Lee C, Kozlowski JM, Grayhack JT. Etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 1995;22(2):237-246.
22. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease?. *Eur Urol.* 2007;51(5):1202-1216. doi:10.1016/j.eururo.2006.12.011
23. Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S, et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2007;51(2):524-533. doi:10.1016/j.eururo.2006.07.016
24. Nickel JC. Inflammation and benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 2008;35(1):109-vii. doi:10.1016/j.ucl.2007.09.012
25. Lawson RK. Role of growth factors in benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1997;32 Suppl 1:22-27.
26. Chughtai B, Lee R, Te A, Kaplan S. Role of inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol.* 2011;13(3):147-150.
27. Lepor H. Alpha blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol.* 2007;9(4):181-190.
28. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol.* 2008;179(2):616-621. doi:10.1016/j.juro.2007.09.084
29. Tify I. Epidemiology, Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia and its Causes. *Med Surg Urol.* 2023;12:333. doi:10.35248/2168-9857.23.12.333.

30. Speakman MJ, Cheng X. Management of the complications of BPH/BOO. *Indian J Urol.* 2014;30(2):208-213. doi:10.4103/0970-1591.127856
31. Lu CH, Wu HHH, Lin TP, et al. Is intravesical prostatic protrusion a risk factor for hydronephrosis and renal insufficiency in benign prostate hyperplasia patients?. *J Chin Med Assoc.* 2019;82(5):381-384. doi:10.1097/JCMA.0000000000000088
32. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol.* 1992;148(5):1549-1564. doi:10.1016/s0022-5347(17)36966-5
33. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 2003;61(1):37-49. doi:10.1016/s0090-4295(02)02243-4
34. Bosch JL, Bohnen AM, Groeneveld FP. Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study. *Eur Urol.* 2004;46(6):753-759. doi:10.1016/j.eururo.2004.07.019
35. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=4.0$ ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2239-2246. doi:10.1056/NEJMoa031918
36. Bosch JL, Hop WC, Kirkels WJ, Schröder FH. The International Prostate Symptom Score in a community-based sample of men between 55 and 74 years of age: prevalence and correlation of symptoms with age, prostate volume, flow rate and residual urine volume. *Br J Urol.* 1995;75(5):622-630. doi:10.1111/j.1464-410x.1995.tb07421.x
37. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2387-2398. doi:10.1056/NEJMoa030656
38. Roehrborn CG. 5-alpha-Reductase Inhibitors Prevent the Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *Rev Urol.* 2003;5 Suppl 5(Suppl 5):S12-S21.

39. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified?. *BJU Int.* 1999;83(3):227-237. doi:10.1046/j.1464-410x.1999.00908.x
40. Strebel RT, Kaplan SA. The state of TURP through a historical lens. *World J Urol.* 2021;39(7):2255-2262. doi:10.1007/s00345-021-03607-7
41. Gilling PJ, Mackey M, Cresswell M, Kennett K, Kabalin JN, Fraundorfer MR. Holmium laser versus transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial with 1-year followup. *J Urol.* 1999;162(5):1640-1644.
42. Larson TR, Blute ML, Bruskewitz RC, Mayer RD, Ugarte RR, Utz WJ. A high-efficiency microwave thermoablation system for the treatment of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, sham-controlled, prospective, double-blind, multicenter clinical trial. *Urology.* 1998;51(5):731-742. doi:10.1016/s0090-4295(97)00710-3
43. Sánchez-Gómez LM, Polo-deSantos M, Gómez-Sancha F, Luengo-Matos S. Efficacy and safety of the urolift® system for the treatment of benign prostate hyperplasia symptoms: systematic review. *Actas Urol Esp.* 2015;39(5):311-319. doi:10.1016/j.acuro.2014.05.010
44. González Enguita C, López Martín L, Herranz Fernández LM, et al. Multicenter study of the impact of Urolift® implantation in patients undergoing medical treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2025;49(4):501708. doi:10.1016/j.acuroe.2025.501708
45. Iqbal J, Mashkoo Y, Nadeem A, et al. Shifting Trends in Prostate Treatment: A Systematic Review Comparing Transurethral Resection of the Prostate and Holmium Laser Enucleation of the Prostate. *Cureus.* 2023;15(9):e46173. Published 2023 Sep 29. doi:10.7759/cureus.46173
46. Yin L, Teng J, Huang CJ, Zhang X, Xu D. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endourol.* 2013;27(5):604-611. doi:10.1089/end.2012.0505
47. Wolters M, Krastel M, Winkler T, et al. Real-world experience of water vapour therapy (Rezum) in patients with benign prostatic enlargement: a retrospective single-center study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*

- 2025;28(1):160-166. doi:10.1038/s41391-024-00836-w
48. Totaro A, Gavi F, Fettucciari D, et al. Efficacy of the Rezūm System for lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia: Long term results from a single centre prospective study. *Urologia*. 2025;92(1):141-147. doi:10.1177/03915603241297137
 49. McVary KT, Roehrborn CG. Three-Year Outcomes of the Prospective, Randomized Controlled Rezūm System Study: Convective Radiofrequency Thermal Therapy for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology*. 2018;111:1-9. doi:10.1016/j.urology.2017.10.023
 50. McVary KT, Rogers T, Roehrborn CG. Rezūm Water Vapor Thermal Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results From Randomized Controlled Study. *Urology*. 2019;126:171-179. doi:10.1016/j.urology.2018.12.041
 51. Dixon CM, Cedano ER, Pacik D, et al. Two-year results after convective radiofrequency water vapor thermal therapy of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Res Rep Urol*. 2016;8:207-216. Published 2016 Nov 21. doi:10.2147/RRU.S119596
 52. McVary KT, El-Arabi A, Roehrborn C. Preservation of Sexual Function 5 Years After Water Vapor Thermal Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia. *Sex Med*. 2021;9(6):100454. doi:10.1016/j.esxm.2021.100454
 53. Mynderse LA, Hanson D, Robb RA, et al. Rezūm System Water Vapor Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia: Validation of Convective Thermal Energy Transfer and Characterization With Magnetic Resonance Imaging and 3-Dimensional Renderings. *Urology*. 2015;86(1):122-127. doi:10.1016/j.urology.2015.03.021
 54. McVary KT, Gittelman MC, Goldberg KA, et al. Final 5-Year Outcomes of the Multicenter Randomized Sham-Controlled Trial of a Water Vapor Thermal Therapy for Treatment of Moderate to Severe Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol*. 2021;206(3):715-724. doi:10.1097/JU.0000000000001778

55. Gravas S, Gacci M, Gratzke C, et al. Summary Paper on the 2023 European Association of Urology Guidelines on the Management of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol.* 2023;84(2):207-222. doi:10.1016/j.eururo.2023.04.008
56. Zell MA, Abdul-Muhsin H, Navaratnam A, et al. Holmium laser enucleation of the prostate for very large benign prostatic hyperplasia (≥ 200 cc). *World J Urol.* 2021;39(1):129-134. doi:10.1007/s00345-020-03156-5
57. Ng M, Leslie SW, Baradhi KM. Benign prostatic hyperplasia. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558920/>. Published October 20, 2024.
58. McVary KT, Gange SN, Gittelman MC, et al. Minimally Invasive Prostate Convective Water Vapor Energy Ablation: A Multicenter, Randomized, Controlled Study for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.* 2016;195(5):1529-1538. doi:10.1016/j.juro.2015.10.181
59. Foster HE, Barry MJ, Dahm P, et al. Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline. *J Urol.* 2018;200(3):612-619. doi:10.1016/j.juro.2018.05.048
60. Chughtai B, Rojanasarot S, Neeser K, Gultyaev D, Amorosi SL, Shore ND. Cost-Effectiveness and Budget Impact of Emerging Minimally Invasive Surgical Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia. *J Health Econ Outcomes Res.* 2021;8(1):42-50. Published 2021 May 6. doi:10.36469/jheor.2021.22256

ATEREKTOMIA ROTACYJNA W ANGIOPLASTYCE TĘTNIC – NOWOCZESNE PODEJŚCIE DO REWASKULARYZACJI U PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANĄ CHOROBA MIAŻDŻYCOWĄ

**Anna Adamczyk, Mikołaj Bochniarz,
Aleksandra Achtełik, Maja Butrym**

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

Abstrakt: Aterektomia rotacyjna (RA) to nowoczesna, małoinwazyjna technika zabiegowa stosowana w kardiologii interwencyjnej i chirurgii naczyniowej, umożliwiająca skuteczne leczenie zwapniałych zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych i obwodowych. Jej celem nie jest zastąpienie klasycznej angioplastyki balonowej czy stentowania, lecz przygotowanie naczynia do skuteczniejszej rewaskularyzacji. Zabieg polega na mechanicznym usuwaniu zwapniałych blaszek miażdżycowych przy pomocy diamentowego wiertła, co pozwala na precyzyjne opracowanie zmiany bez uszkodzenia zdrowej ściany naczynia. Szczególne znaczenie ma to u pacjentów z rozległą, zwapniałą miażdżycą, u których standardowe techniki są nieskuteczne lub obciążone wysokim ryzykiem powikłań. Aterektomia rotacyjna znajduje coraz szersze zastosowanie również w leczeniu zmian w tętnicach udowo-podkolanowych, gdzie połączenie jej z balonami powlekanymi lekiem (DCB) pozwala na uzyskanie trwałych efektów klinicznych przy minimalnej potrzebie stosowania stentów. Nowoczesne systemy, takie jak BYCROSS, dodatkowo zwiększają bezpieczeństwo i skuteczność procedury dzięki funkcjom aspiracji i adaptacji do średnicy naczynia. Pomimo konieczności zaawansowanego przygotowania i doświadczenia operatora, Technika ta wykazuje wysoki profil skuteczności i bezpieczeństwa, szczególnie u pacjentów wysokiego ryzyka. W kontekście dalszego rozwoju metod endowaskularnych, aterektomia rotacyjna stanowi obiecujące uzupełnienie klasycznych metod leczenia chorób sercowo-naczyniowych.

Słowa kluczowe: aterektomia rotacyjna, miażdżycy, rewaskularyzacja, choroba wieńcowa, tętnice obwodowe

Abstract: Rotational atherectomy (RA) is a modern, minimally invasive technique used in interventional cardiology and vascular surgery, enabling effective treatment of calcified atherosclerotic lesions in both coronary and peripheral arteries. Its purpose is not to replace standard balloon angioplasty or stenting, but to prepare the vessel for more effective revascularization. The procedure involves the mechanical removal of calcified atherosclerotic plaques using a diamond-tipped burr, allowing precise lesion modification without damaging the healthy vascular wall. This approach is particularly important in patients with extensive, calcified atherosclerosis for whom conventional techniques are ineffective or carry a high risk of complications. Rotational atherectomy is increasingly used in the treatment of femoropopliteal artery disease, where its combination with drug-coated balloons (DCBs) achieves durable clinical outcomes with minimal need for stenting. Advanced systems, such as BYCROSS, further enhance the safety and effectiveness of the procedure through integrated aspiration and vessel size adaptation. Despite the requirement for specialized equipment and operator expertise, this technique demonstrates a high safety and efficacy profile, particularly in high-risk patients. In the context of ongoing advancements in endovascular techniques, rotational atherectomy represents a promising adjunct to conventional methods for managing cardiovascular disease.

Keywords: rotational atherectomy, atherosclerosis, revascularization, coronary artery disease, peripheral arteries

WPROWADZENIE

Aterektomia rotacyjna to małoinwazyjna procedura, w której lekarz stosuje system z diamentowym wiertłem, aby usunąć zwapniałe złoże miażdżycowe, które blokuje światło tętnic wieńcowych [1]. Zabieg ten jest szczególnie wskazany u pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową, u których dochodzi do zwężenia naczyń w wyniku zwapnienia blaszek miażdżycowych. W większości przypadków przeskórna interwencja wieńcowa (PCI), zalecana w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (OZW), polega na zastosowaniu balonu angioplastycznego i stentu [2]. Jednak w przypadku dużych, zwapniałych zmian, rozprężenie balonu, w celu celem poszerzenia naczynia, może być niewystarczające [3]. Dowiedzono, że implantacja stentów na bardzo skalsyfikowanych zmianach wiąże się z opóźnieniem gojenia naczyń [4]. Aterektomia rotacyjna nie jest traktowana jako alternatywa dla angioplastyki balonowej, lecz jako (styl.) technika przygotowująca naczynia do efektywnego wprowadzenia i rozprężenia stentów. Zabieg ten nie tylko poprawia efektywność rewaskularyzacji, ale także zmniejsza ryzyko powikłań, takich jak rozwarstwienie tętnicy czy konieczność implantacji dodatkowych stentów [1]. Od niedawna systemy do aterektomii rotacyjnej są używane także w chirurgii endowaskularnej, w celu rewaskularyzacji obwodowych naczyń [5]. Ma to kluczowe znaczenie u pacjentów, którzy z powodu współistniejących chorób nie kwalifikują się do tradycyjnych zabiegów udrażniających naczynia,

a ich jedyną opcją leczenia stają się małoinwazyjne interwencje przeznaczeniowe [6]. W przeciwieństwie do kardiologii interwencyjnej, gdzie aterektomia rotacyjna jest coraz częściej stosowana w leczeniu zwapniałych zmian w tętnicach wieńcowych, chirurgia naczyniowa wciąż rzadko wykorzystuje tę technikę w celu przywrócenia przepływu krwi w naczyniach obwodowych.

PATOGENEZA MIAŻDŻYCY

Miażdżycą jest przewlekłą chorobą zapalną, która rozwija się w odpowiedzi na uszkodzenie śródbłonna naczyń. Uszkodzenie to może być wywołane przez wiele czynników ryzyka, w tym nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, podwyższony poziom cholesterolu oraz cukrzycę. W wyniku tych uszkodzeń do ściany naczynia zaczynają przenikać lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL), które ulegają utlenieniu. Utlenione LDL stają się bardziej szkodliwe, wywołując reakcję zapalną i przyciągając monocyty do miejsca uszkodzenia [7].

Monocyty wnikają do ściany naczynia, gdzie przekształcają się w makrofagi, które pochłaniają zmodyfikowane lipoproteiny, tworząc komórki piankowate, stanowiące podstawowy składnik wczesnych zmian miażdżycowych [8]. Do elementów stanowiących strukturę pierwotnych zmian miażdżycowych zaliczamy gromadzące się w błonie wewnętrznej lipidy i fagocytyujące je komórki, tj. makrofagi pochodzące z krwi obwodowej oraz miocyty z błony środkowej. Aktywowane miocyty syntetyzują pozakomórkowe elementy tkanki łącznej (tj. kolagen, proteoglikany, elastyny), które następnie odkładają się w obrębie blaszki. Z upływem czasu tworzą się blaszki o przewodzie włókien łącznotkankowych nad związkami lipidowymi, między którymi wykrywalizowuje cholesterol. Dochodzi do uformowania czapki włóknistej, złożonej z kolagenu typu I i III. Centralną część ogniska miażdżycowego stanowią elementy zawierające lipidy i rozpadłe komórki (blaszki białej, lipidowo-włókniste, włókniste). Struktura tego typu blaszek jest stabilna. Tworzone są mniej więcej przez 20-30 lat. Przyrost blaszki odbywa się w kierunku do światła naczynia, stopniowo prowadząc do jego zwężenia, co w konsekwencji powoduje zaburzenia przepływu krwi [9].

Przewlekłe gromadzenie się blaszki miażdżycowej bogatej w cholesterol w tętnicach jest związane z szerokim zakresem chorób sercowo-naczyniowych, w tym zawałem serca, tętniakiem aorty, chorobą miażdżycową naczyń obwodowych oraz udarem mózgu. Miażdżycę układu sercowo-naczyniowego pozostaje główną przyczyną zgonów w krajach wysoko rozwiniętych, a w ostatnich latach odnotowano znaczny wzrost zachorowalności w krajach rozwijających się [10].

ZAWAŁ

Patofizjologia zawału serca

Proces zawału mięśnia sercowego (MI) rozpoczyna się od narastającego uszkodzenia śródbłonna tętnic wieńcowych, które jest wynikiem odkładania się lipidów, w tym cholesterolu, oraz innych substancji prowadzących do tworzenia się blaszki miażdżycowej.[11]. Blaszka ta, z czasem stając się niestabilna, może pęknąć, co skutkuje odsłonięciem wewnętrznych warstw naczynia i aktywacją procesu krzepnięcia [12]. Powstały skrzep blokuje przepływ krwi, częściowo lub całkowicie zamykając światło tętnicy, co ogranicza dopływ tlenu i składników odżywczych do określonego obszaru serca. Takie nagłe niedotlenienie obszaru mięśnia sercowego powoduje martwicę tkanki, co skutkuje zawałem serca [13].

Pęknięcie blaszki miażdżycowej oraz procesy zakrzepowe są głównymi mechanizmami zawału, zwłaszcza w przypadku zawałów z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w których dochodzi do pełnego zamknięcia światła naczynia. Tego typu incydenty wieńcowe wymagają pilnego zabiegu - rewaskularyzacji, np. przy pomocy angioplastyki wieńcowej, aby przywrócić przepływ krwi i ograniczyć rozległość martwicy. Jeśli przepływ krwi zostanie przywrócony odpowiednio szybko, można zminimalizować uszkodzenia mięśnia sercowego i zapobiec jego długoterminowej dysfunkcji [14]. Natomiast w NSTEMI występuje zwykle częściowe pęknięcie blaszki miażdżycowej, co powoduje niecałkowite zablokowanie przepływu krwi w tętnicach wieńcowych [15].

Diagnostyka zawału serca

Diagnostyka zawału serca opiera się na połączeniu objawów klinicznych, wyników badań elektrokardiograficznych (EKG) oraz ocenie stężenia markerów biochemicznych. Występowanie typowego bólu w klatce piersiowej, takiego jak uczucie ucisku, pieczenia lub bólu promieniującego do lewej ręki lub zuchwy, jest pierwszym krokiem w ocenie rodzaju ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Charakterystyczne zmiany w zapisie EKG, takie jak uniesienie odcinka ST, wskazują na ostrą fazę zawału z uniesieniem ST (STEMI). NSTEMI także charakteryzuje się bólem w klatce piersiowej, natomiast w EKG możemy zauważyć np. obniżenie ST, czy inwersję T. Warto zaznaczyć, że w tym rodzaju zawału mięśnia sercowego, także mogą być podwyższone biomarkery wskazujące na uszkodzenie mięśnia sercowego. Natomiast objawy częściej mogą się od siebie częściej

różnić - może to być tylko duszność i dyskomfort w klatce, ale też NSTEMI może (styl. Trzeba usunąć część czasowników „móc”) manifestować ostrą niewydolność hemodynamiczną, co sprawia, że decyzje dotyczące czasu interwencji są mniej jednoznaczne niż w STEMI. W badaniach laboratoryjnych kluczowe jest oznaczenie poziomu troponin sercowych – białek, które pojawiają się we krwi w wyniku uszkodzenia mięśnia sercowego. Wysoka czułość tych testów pozwala na wykrycie nawet niewielkich zmian, które mogą wskazywać na zawał lub inny stan zapalny mięśnia sercowego [11, 14].

Leczenie zawału serca

Postępowanie w zawałe serca skupia się na szybkim przywróceniu przepływu krwi przez zamkniętą tętnicę wiecową, co zredukuje obszar martwicy i zmniejszy ryzyko dalszych komplikacji. Główne metody leczenia obejmują przeszłą interwencję wieńcową (PCI), polegającą na mechanicznym udroźnieniu tętnicy przy pomocy angioplastyki balonowej (zły przypadek) i/lub stentowania. PCI jest zalecana jako preferowana opcja dla pacjentów z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), zwłaszcza jeśli zostanie przeprowadzona w ciągu 90 dziewięćdziesięciu minut od pojawienia się objawów. W przypadku braku możliwości szybkiego wykonania PCI, np. gdy pacjent nie może zostać w odpowiednim czasie przetransportowany do pracowni hemodynamiki - stosuje się terapię trombolityczną, która polega na podaniu leków rozpuszczających skrzep, takich jak alteplaza czy streptokinaza, co również może zapobiegać rozszerzaniu się martwicy mięśnia sercowego [16].

Leczenie farmakologiczne wspomagające obejmuje zastosowanie aspiryny i inhibitorów P2Y₁₂, które działają przeciw płytkowo, redukując ryzyko kolejnych zdarzeń sercowych. Oprócz tego stosuje się beta-blokery, aby obniżyć częstość akcji serca i zmniejszyć zapotrzebowanie serca na tlen, oraz inhibitory ACE, które zmniejszają ryzyko niewydolności serca i poprawiają przeżywalność po zawałe. W praktyce klinicznej monitorowanie EKG oraz poziomów troponin pomaga ocenić efektywność terapii i postęp w regeneracji pacjenta. Stosowanie odpowiedniego schematu leczenia i monitoringu umożliwia optymalne zarządzanie stanem pacjenta oraz poprawę wyników leczenia [17].

Rokowanie

Rokowanie po zawale serca zależy od wielu czynników, w tym od szybkości podjęcia leczenia, stopnia uszkodzenia serca, wieku pacjenta oraz obecności innych chorób przewlekłych. Wczesne i skuteczne leczenie, takie jak rewaskularyzacja przez angioplastykę lub trombolizę, znacznie poprawia wyniki leczenia, zmniejszając ryzyko dalszych powikłań oraz zgonu. Jednakże, po zawale serca, pacjenci są narażeni na długoterminowe ryzyko wystąpienia niewydolności serca, szczególnie jeśli doszło do znacznego uszkodzenia mięśnia sercowego [18].

Analizując dane z badań, w tym z prób VALIANT i PARADISE-MI, zauważono, że pacjenci, którzy doświadczyli zawału serca, a szczególnie ci z ciężką niewydolnością serca po zawale, mają znacznie zwiększone ryzyko nagłej śmierci sercowej [18].

Wyniki leczenia są również silnie związane z czasem, który upłynął od momentu wystąpienia zawału do rozpoczęcia terapii reperfuzyjnej [19]. Dodatkowo, przeżywalność po zawale serca jest również zależna od długości terapii oraz intensywności monitorowania w okresie rekonwalescencji. Z odpowiednim wsparciem terapeutycznym, rehabilitacyjnym oraz farmakologicznym, pacjenci mają szansę na znaczne poprawienie jakości życia i wydolności serca [20].

ZABIEGOWE METODY REWASKULARYZACJI MIĘŚNIA SERCOWEGO

W zależności od stopnia zaawansowania choroby wieńcowej, dostępne opcje leczenia to przeszłonna interwencja wieńcowa (PCI) lub operacja pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). Wybór metody zabiegu zależy od specyfiki przypadku pacjenta oraz rozległości zmian w naczyniach wieńcowych [21].

PCI - przeszłonna interwencja wieńcowa

Najczęściej wykonywaną i preferowaną procedurą rewaskularyzacji w przypadku rozpoznania ostrego zespołu wieńcowego u pacjenta z bólem w klatce piersiowej i patologicznymi zmianami w EKG jest przeszłonna interwencja wieńcowa (PCI) [2, 22]. W trakcie zabiegu kardiolog interwencyjny uzyskuje dostęp naczyniowy (najczęściej przez tętnice udową), aby następnie móc wprowadzać endowaskularnie systemy do angioplastyki balonowej oraz te, służące do implantowania stentów. Celem tej procedury jest przywrócenie odpowiedniego krążenia

krwi - rewaskularyzacji w obrębie tętnicy wieńcowej serca, która uległa zwężeniu z powodu zwapnienia blaszki miażdżycowej, lub gdy jej światło uległo zamknięciu przez inną przeszkodę (np. skrzeplinę) [23]. Warto zaznaczyć, że w przypadkach, gdy u pacjenta występuje więcej niż jedno zwężenie w obrębie tętnic wieńcowych, dodatkowe PCI przeprowadzone na innych tętnicach objętych miażdżycą zmniejsza ryzyko kolejnych zawałów w przyszłości lub śmierci [22].

Procedura ta jest przeprowadzana w pracowniach hemodynamiki z wykorzystaniem fluoroskopii, co wiąże się z koniecznością noszenia przez personel medyczny specjalnych, ołowianych ubrań ochronnych, aby chronić się przed szkodliwym promieniowaniem jonizującym. W związku z tym rośnie popularność robotycznej przezskórnej interwencji wieńcowej (R-PCI) i wiele szpitali decyduje się na wyposażenie swoich pracowni w systemy robotyczne, które umożliwiają zdalne wykonywanie zabiegów. Operatorzy sterują procedurą z konsoli umieszczonej w sterowni sali zabiegowej, co zmniejsza ryzyko narażenia personelu na nadmierne promieniowanie. Dzięki tej technologii możliwe jest przeprowadzanie zabiegów z większą dokładnością, zmniejszając ryzyko powikłań i poprawiając wyniki leczenia pacjentów [24].

CABG - pomostowanie aortalno-wieńcowego

Pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG) to zabieg kardiochirurgiczny, który wykonuje się od lat 70-tych (w poprzednim artykule był inny zapis lat, np. 70., trzeba to ujednolicić zgodnie z wymogami czasopisma) XX wieku. Polega on na stworzeniu obejścia dla zamkniętej tętnicy wieńcowej, stosując przeszczepienie naczynia, najczęściej lewą tętnicę piersiową wewnętrzną (LIMA), która jest uważana za najlepszy wybór do rewaskularyzacji, ze względu na swoją trwałość, mniejszą liczbę powikłań oraz korzystny wpływ na przeżywalność pacjentów. Z kolei żyła odpiszczelowa (SVG) jest drugim najczęściej stosowanym autogenicznym przeszczepem naczynia, zaraz po LIMA [21]. Pobrane naczynie lub sztuczna proteza przyszywana jest do tętnicy wieńcowej poniżej miejsca zwężenia, aby przywrócić odpowiedni przepływ krwi w obszarze objętym niedokrwieniem. Stenty i pomosty naczyniowe przywracają przepływ krwi w obszarach serca dotkniętych zwężeniami. CABG może skuteczniej niż inne strategie zmniejszać ryzyko ponownego zwężenia naczyń. Dzieje się tak, ponieważ większość pomostów jest umieszczana poniżej miejsca, w którym znajduje się blaszka miażdżycowa, co zmniejsza ryzyko zamknięcia światła naczynia w wyniku postępującej kalcyfikacji. Należy jednak podkreślić, że wybór metody leczenia zależy

od anatomii zmian, profilu ryzyka i chorób współistniejących, a długoterminowe korzyści w dużej mierze osiąga się dzięki optymalnej terapii przeciwpłytkowej i hipolipemizującej [25].

ATEREKTOMIA ROTACYJNA

Historia aterektomii rotacyjnej

Aterektomię rotacyjną naczyń wieńcowych opracował w latach 80. XX w. inżynier David Auth przy współpracy z Boston Scientific, tworząc pierwszy system do RA - Rotablator. Po jej udoskonaleniu, w 1988 r. oku po raz pierwszy wykorzystano ją z użyciem standardowego sprzętu do angioplastyki [26]. Pierwsze badania na większej grupie pacjentów z zastosowaniem RA u ludzi opisano w 1989 roku. Już wtedy dowiedziono, że metoda ta usprawnia wykonanie rewaskularyzacji u pacjentów z OZW, szczególnie w przypadku, gdy rozprężenie balona angioplastycznego i/lub implantacja stentu jest są utrudnione, z powodu rozległości zwapnienia zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych [27].

Technika zabiegu

Aby rozpocząć zabieg aterektomii rotacyjnej, najpierw należy uzyskać dostęp naczyniowy u pacjenta. Można to zrobić, nakłuwając tętnicę promieniową lub udową. Choć kardiologowie interwencyjni często wybierają tętnicę udową, nakłucie tętnicy promieniowej ma swoje zalety: pozwala skrócić czas zabiegu i zmniejszyć ekspozycję pacjenta na promieniowanie rentgenowskie podczas fluoroskopii. Po przygotowaniu pacjenta do zabiegu i uzyskaniu dostępu naczyniowego, można przystąpić do wprowadzania systemu do RA [28].

System do RA składa się z wiertła pokrytego diamentowymi drobinami (jeśli coś się z czegoś składa, to z więcej niż jednego elementu – i te elementy trzeba przytoczyć w zdaniu, którego podmiotem jest „składa się”; więc może lepiej system wykorzystuje wiertło, albo używa wiertła). Jego rozmiar (o średnicy 1,25-2,5 mm) dobiera się indywidualnie do średnicy światła naczynia objętego miażdżycą [29]. Zalecaną praktyką jest stosowanie wiertel (borów) o średnicy mniejszej o 0,5-0,6 mm niż średnica światła naczynia [30, 31]. Pozostałe elementy systemu do RA to stanowią: konsola sterująco-napędowa, advancer (mechanizm przesuwający wiertło) oraz prowadnik, tzw. rotawire, zakończonego platynową końcówką [29].

Podobnie jak w angioplastyce balonowej, system do aterektomii rotacyjnej jest elastyczny i wprowadza się go przez cewnik naczyniowy [26]. Wysokoobrotowe wiertło pokryte drobinami diamentu, znajdujące się na szczycie elastycznego przewodnika, niszczy twarde, zwapniałe fragmenty blaszki miażdżycowej, jednocześnie oszczędzając elastyczne tkanki ściany naczynia (proces ten zwany jest selektywnym cięciem). Powstające mikrodrobiny, o średnicy około 5 μm , są następnie wychwytywane przez mikrokrażenie i stopniowo eliminowane z organizmu [32, 33].

Zabieg wykonuje się (tak jak w przypadku PCI) w pracowni hemodynamicznej pod kontrolą fluoroskopii. Pozwala to na wizualizację przebiegu zabiegu, w tym lokalizacji blaszki miażdżycowej i oceny skuteczności RA. Dzięki zastosowaniu fluoroskopii lekarz może monitorować postęp RA, szczególnie w obszarach o trudnym dostępie, jak np. zwężenia w okolicach bifurkacji tętnic wieńcowych. Jest to pomocne w określeniu odpowiedniej strategii oraz minimalizowania ryzyka powikłań, takich jak niezamierzona perforacja naczynia [34].

Skuteczność w leczeniu zmian miażdżycowych tętnic obwodowych

Leczenie zaawansowanych zmian w odcinku udowo-podkolanowym z zastosowaniem aterektomii rotacyjnej i balonów uwalniających lek wiązało się z niewielką koniecznością stosowania stentów ratunkowych oraz zadowalającą drożnością naczyń w okresie (czasie? Okres średniookresowy nie brzmi dobrze, ale może jest to poprawne określenie w języku medycznym) średniookresowym. Czynniki takie jak lokalizacja zmiany, obecność cukrzycy czy poziom doświadczenia operatora nie wykazały istotnego wpływu na osiągnięte wyniki [35].

Zastosowanie aterektomii rotacyjnej (Rotarex S) w połączeniu z balonem powlekany lekiem (DCB) okazało się skuteczną i bezpieczną metodą leczenia restenozy w stencie w tętnicach udowo-podkolanowych. U większości pacjentów stwierdzono zaawansowane zmiany i współistniejące choroby sercowo-naczyniowe. Po 12 dwunastu miesiącach uzyskano wysoką drożność naczyń (86,7%) oraz niski odsetek konieczności ponownej interwencji (7,9%). Leczenie charakteryzowało się niską śmiertelnością i dobrą skutecznością w gojeniu owrzodzeń o etiologii naczyniowej. Wyniki wskazują na wysoki potencjał tej metody w terapii nawracających zmian miażdżycowych [36].

Po roku wolność od konieczności ponownej rewaskularyzacji zmiany docelowej (ang. freedom from, TLR) wynosiła 93–97%, co jest korzystnym wynikiem w porównaniu z wcześniejszymi metodami, takimi jak przeskórna

śródnaczyniowa angioplastyka balonowa (POBA) czy sam DCB. Choć nie wystąpiły perforacje ani zgony proceduralne, aż 20–21% pacjentów doświadczyło zatorowości obwodowej, zastosowanie dodatkowej embolizacji tętnicy objętej zmianą nie było wymagane. Wskazuje to na potrzebę rutynowego stosowania ochrony dystalnej w tego typu zabiegach [37]. Należy jednak podkreślić, że rozmiar i charakter powstających cząstek zależy zarówno od zastosowanej technologii, jak i od lokalizacji zmian, co przekłada się na zróżnicowane ryzyko zatorowości oraz odmienne strategie ochrony [32,33,37].

Rotacyjna aterektomia jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia zwapniałych zmian w tętnicach udowych powierzchownych i podkolanowych. Umożliwia usunięcie twardych blaszek przy zachowaniu zdrowej ściany naczynia, co poprawia efekty angioplastyki balonowej i ułatwia penetrację leków z DCB. Dodatkowo, odnotowano ustąpienie objawów choroby miażdżycowej oraz poprawy parametrów hemodynamicznych. Procedura była dobrze tolerowana – nie wystąpiły amputacje, a 30-trzydziestodniowa śmiertelność była na poziomie 1% i dwuletnia przeżywalność wynosiła powyżej 90% [38].

Rotacyjna aterektomia, zyskuje coraz większe uznanie jako skuteczne uzupełnienie klasycznej angioplastyki balonowej w leczeniu zwapniałych zmian w tętnicach udowo-podkolanowych. W jednym z badań retrospektywnych wykazano, że zastosowanie RA przed angioplastyką balonową pozwala na znaczną redukcję poważnych rozwarstwień naczynia oraz istotnie zmniejsza potrzebę implantacji stentów ratunkowych [39].

Metoda ta szczególnie dobrze sprawdza się u pacjentów obciążonych chorobami współistniejącymi, dla których klasyczne operacje niosą duże ryzyko. Zastosowanie techniki wewnątrznaczyniowej ogranicza czas zabiegu, niweluje potrzebę zastosowania znieczulenia ogólnego (jak w przypadku klasycznej endarterektomii) i minimalizuje ryzyko powikłań pooperacyjnych. Dodatkowo, pozytywna ocena pacjenta oraz wyniki kwestionariusza SF-36 wskazują na poprawę jakości życia [6].

System BYCROSS

System BYCROSS stanowi nowoczesne narzędzie do RA, zaprojektowane do jednoczesnego usuwania blaszek miażdżycowych i materiału zakrzepowego w naczyniach obwodowych. Wyróżnia się unikalnym połączeniem mechanicznego działania końcówki tnącej oraz aktywnej aspiracji opartej na mechanizmie śruby Archimedesusa i pompy umieszczonej w rękojeści, co pozwala na skuteczne

usuwanie materiału niezależnie od jego morfologii. System działa przy niskich prędkościach obrotowych (2000–4500 obr./min), co minimalizuje ryzyko przegrzania, uszkodzenia ściany naczynia i eliminuje potrzebę ograniczania czasu pracy — testy wykazały maksymalną temperaturę końcówki 47,1°C [40].

Urządzenie wyposażone jest w dynamicznie rozszerzającą się końcówkę tnącą (od 1,9 do 4,7 mm), która umożliwia pokonywanie zmian bez konieczności uprzedniego prowadzenia drutu, co skraca czas zabiegu i zwiększa efektywność kliniczną [41]. W badaniu wieloośrodkowym wykazano wysoki odsetek sukcesu technicznego (95,12%), a w ponad 26% przypadków udało się przejść zmianę bez przewodnika; nie zanotowano poważnych powikłań związanych z urządzeniem w okresie 30 trzydziestu dni po zabiegu [41]. Dodatkowo, skuteczna aspiracja usuniętej zmiany może zmniejszać ryzyko embolizacji dystalnej i wspierać bezpieczeństwo zabiegu [42].

System ten wykazuje także potencjał w poprawie efektów dalszego leczenia farmakologicznego — dzięki lepszemu przygotowaniu ściany naczynia, może wspierać głębszą penetrację paklitakselu z balonów powlekanych lekiem, co może przyczyniać się do poprawy trwałości interwencji [43].

Tabela 1. Porównanie systemów rotacyjnej aterektomii: Bycross, Rotarex S i Jetstream [36,37,40,41,42,43]

Cecha	Bycross	Rotarex S	Jetstream
Mechanizm działania	Rotacyjna + aktywna aspiracja (śruba Archimedes + pompa w rękojeści)	Rotacyjna + aspiracja	Rotacyjna + aspiracja
Kończówka	Dynamicznie rozszerzalna, 1,9–4,7 mm	Stała, kompatybilna z osłonkami 6–8 Fr	Stała/rozszerzalna: 2,1–3,0 mm lub 2,4–3,4 mm
Aspiracja	Tak	Tak	Tak
Prędkość obrotowa	2000–4500 obr./min	40 000–60 000 obr./min (średnia)	70 000/min
Wymóg przewodnika	Nie zawsze; w >26% przypadków można przejść bez przewodnika	Tak	Tak
Typ zmian	Błazki miażdżycowe, materiał zakrzepowy	Zmiany mieszanne w naczyniach obwodowych	ISR i całkowite okluzyje
Zastosowanie kliniczne	Restenozy, zmiany w naczyniach obwodowych	ISR i okluzyje w tętnicach udowo-podkolanowych	Leczenie objawowe: claudicatio i CLTI

Cecha	Bycross	Rotarex S	Jetstream
Efektywność kliniczna	Sukces techniczny 95,1%; brak poważnych powikłań 30 dni	Akceptowalne wskaźniki drożności 12-miesięcznej; brak poważnych powikłań	Drożność 88% po 12 miesiącach; freedom from TLR 90–97%; RC poprawa ≥ 2 w 94,6% pacjentów
Perforacje	Brak	Brak	Brak
Uwagi	Minimalizuje ryzyko przegrzania i uszkodzenia ściany naczyń; możliwość pracy bez przewodnika	Standardowy system RA z aspiracją; bezpieczny z DCB	Skuteczny w ISR i całkowitych okluzjach; zawsze z DCB; filtr ochronny zalecany przy embolizacji

Perspektywy

Połączenie aterektomii rotacyjnej i angioplastyki balonami powlekanyymi lekiem wykazuje potencjał w leczeniu złożonych zmian zwapniałych w tętnicach obwodowych. Strategia ta nie tylko zwiększa skuteczność procedury, ale także zmniejsza liczbę powikłań oraz konieczność powtarzania zabiegu. W przyszłości może stanowić standard w leczeniu takich zmian, zwłaszcza u pacjentów, którzy nie reagują na inne metody leczenia. W dalszym rozwoju technik endowaskularnych RA z DCB mogą stać się kluczową metodą w terapii skomplikowanych przypadków z zaawansowanymi zwapniałymi zmianami w tętnicach, poprawiając długoterminową drożność naczyń i zmniejszając ryzyko powikłań [44].

Należy jednak zaznaczyć, że dostępne dane mają istotne ograniczenia wynikające z heterogeniczności populacji i urządzeń oraz przewagi analiz retrospektywnych. Podkreśla to potrzebę dobrze zaprojektowanych badań prospektywnych.

WNIOSKI

Aterektomia rotacyjna stanowi istotne uzupełnienie technik rewaskularyzacyjnych zarówno w kardiologii interwencyjnej, jak i chirurgii naczyniowej. Jej zastosowanie jest szczególnie uzasadnione w leczeniu zmian miażdżycowych o wysokim stopniu zwapnienia, gdzie tradycyjne metody, takie jak angioplastyka balonowa i stentowanie, bywają niewystarczające lub obciążone większym ryzykiem powikłań. Dzięki mechanizmowi selektywnego usuwania blaszek, technika

ta pozwala na bezpieczne i skuteczne opracowanie zmienionego odcinka naczynia, co zwiększa szanse na pełną i trwałą rewaskularyzację.

Współczesne systemy rotacyjne, takie jak Rotablator czy BYCROSS, umożliwiają precyzyjne i jednoczesne usuwanie blaszek miażdżycowych oraz aspirację materiału zakrzepowego, a także minimalizują ryzyko powikłań, takich jak perforacje czy embolizacje obwodowe. Dodatkowo, ich użycie pozwala na optymalizację przygotowania ściany naczynia do dalszego leczenia – zwłaszcza z użyciem balonów powlekanych lekiem, co zwiększa skuteczność farmakoterapii miejscowej.

Badania kliniczne potwierdzają wysoką skuteczność aterektomii rotacyjnej w poprawie drożności tętnic wieńcowych i obwodowych oraz w redukcji potrzeby stosowania stentów ratunkowych. Szczególnie obiecujące wyniki uzyskuje się u pacjentów z chorobami współistniejącymi, dla których klasyczne leczenie operacyjne niesie zbyt duże ryzyko.

W miarę postępu technologicznego i rosnącej dostępności. Wraz z postępowaniem technologicznym i rosnącą dostępnością systemów do aterektomii rotacyjnej, technika ta zyskuje coraz większe znaczenie w leczeniu pacjentów z zaawansowaną chorobą miażdżycową. Szczególną wartość stanowi jej zastosowanie w sytuacjach klinicznie trudnych, gdzie inne metody zawiodły lub niosą zbyt wysokie ryzyko. Dalszy rozwój i standaryzacja tej procedury, wraz z integracją z innymi technikami interwencyjnymi, może znacząco poprawić wyniki leczenia i bezpieczeństwo zabiegów w coraz szerszej grupie u coraz szerszej grupy pacjentów.

REFERENCJE

1. Mota P, de Belder A, Leitão-Marques A. Rotational atherectomy: Technical update. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(4):271-278. doi:10.1016/j.repc.2014.11.011
2. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; ESC Scientific Document
3. Ary KA, Barward P, Bahl A, Sharma Y, Gupta H. Rotablation in complex ACS versus Non-ACS patients: Prospective follow up study from tertiary care centre in North India. *Indian Heart J.* 2022;74(6):510-512. doi:10.1016/j.ihj.2022.11.008

4. Yamaguchi T, Yamazaki T, Yoshida H, et al. Correction: Tissue responses to everolimus-eluting stents implanted in severely calcified lesions following atherectomy. *Cardiovasc Interv Ther.* 2024;39(1):45-46. doi:10.1007/s12928-023-00973-4
5. Taneva GT, Pitoulis AG, Avranas K, Kazemtash M, Bakr NA, Dahi F, Donas KP. Midterm outcomes of rotational atherectomy-assisted endovascular treatment of severe peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2024 Apr;79(4):887-892. doi: 10.1016/j.jvs.2023.12.030.
6. Algharib A, Koning GG. Percutaneous crossover rotational atherectomy recanalization: A case about health status and patency in a multimorbid vascular patient. *Int J Surg Case Rep.* 2024;123:110171. doi:10.1016/j.ijscr.2024.110171
7. Theofilis P, Oikonomou E, Chasikidis C, Tsioufis K, Tousoulis D. Inflammasomes in atherosclerosis—From pathophysiology to treatment. *Pharmaceuticals.* 2023;16(9):1211. doi:10.3390/ph16091211
8. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, Benito-Vicente A, Martín C. Pathophysiology of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3346. doi:10.3390/ijms23063346
9. Redakcja Biotechnologia.pl. Patogeneza rozwoju blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych. *Biotechnologia.pl.* Published 2012. Accessed September 4, 2025. <https://biotechnologia.pl/biotechnologia/patogeneza-rozwoju-blaszki-miazdzycowej-w-tetnicach-szyjnych,9657>
10. Botts SR, Fish JE, Howe KL. Dysfunctional vascular endothelium as a driver of atherosclerosis: emerging insights into pathogenesis and treatment. *Front Pharmacol.* 2021;12:787541. doi:10.3389/fphar.2021.78754
11. Lüscher TF. Myocardial infarction: mechanisms, diagnosis, and complications. *Eur Heart J.* 2015;36(16):947-949. doi:10.1093/eurheartj/ehv071
12. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J.* 2016;37(16):1268-1283. doi:10.1093/eurheartj/ehv592

13. Upadhyaya VD, Wong C, Zakir RM, Aghili N, Faraz H, Kapur NK. Management of Myocardial Infarction: Emerging Paradigms for the Future. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2024;20(4):54-63. Published 2024 Aug 20. doi:10.14797/mdcvj.1393
14. Hegazy MA, Kamal SM, Alzyat AM, Mohammad MA, Hegazy AA. Myocardial infarction: risk factors, pathophysiology, classification, assessment and management. *Cardiol Res Rep.* 2022;4(5). doi:10.31579/2692-9759/056
15. Banning AS, Gershlick AH. Timing of intervention in non-ST segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Suppl.* 2018;20(suppl_B):B10-B20. doi:10.1093/eurheartj/sux043
16. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review. *JAMA.* 2022;327(7):662-675. doi:10.1001/jama.2022.0358
17. Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *Eur Heart J.* 2017;38(11):774-784. doi:10.1093/eurheartj/ehw224
18. Curtain JP, Pfeffer MA, Braunwald E, et al. Rates of Sudden Death After Myocardial Infarction-Insights From the VALIANT and PARADISE-MI Trials. *JAMA Cardiol.* 2024;9(10):928-933. doi:10.1001/jamacardio.2024.2356
19. Kvakkestad K, Gran JM, Halvorsen S. Short- and long-term survival after ST-elevation myocardial infarction treated with pharmacoinvasive versus primary percutaneous coronary intervention strategy: a prospective cohort study. *BMJ Open.* 2022;12:e061590. doi:10.1136/bmjopen-2022-061590
20. Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, Havulinna AS, Koukkunen H, Mustonen J, Ketonen M, Lehto S, Airaksinen J, Kesäniemi YA, Salomaa V. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3):274-280. doi:10.1177/2047487316679522
21. Alzghari T, Dimagli A, An KR, et al. Conduits and Strategies for Arterial Revascularization in CABG. *Rev Cardiovasc Med.* 2023;24(7):188. Published 2023 Jun 30. doi:10.31083/j.rcm2407188

22. Crea F. Optimal management of myocardial infarction: from invasive treatment to secondary prevention and rehabilitation. *Eur Heart J*. 2023;44(6):431-434. doi:10.1093/eurheartj/ehad034
23. Chawla R, Ahamad W, Sharma V. Techniques to Overcome Difficulty in Device Deliverability to Lesion in Complex PCI. *Curr Cardiol Rev*. 2020;16(2):117-124. doi:10.2174/1573403X15666191018105627
24. Stevenson A, Kirresh A, Ahmad M, Candilio L. Robotic-assisted PCI: the future of coronary intervention? *Cardiovasc Revasc Med*. 2021. doi:10.1016/j.carrev.2021.03.025
25. Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):964-976. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.053
26. Ahn SS, Auth D, Marcus DR, Moore WS. Removal of focal atheromatous lesions by angioscopically guided high-speed rotary atherectomy: preliminary experimental observations. *J Vasc Surg*. 1988;7(2):292-300. doi:10.1016/0741-5214(88)90148-6
27. Fourrier JL, Bertrand ME, Auth DC, Lablanche JM, Gommeaux A, Brunetaud JM. Percutaneous coronary rotational angioplasty in humans: preliminary report. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(5):1278-1282. doi:10.1016/0735-1097(89)90428-2
28. Watt J, Oldroyd KG. Radial versus femoral approach for high-speed rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74(4):550-554. doi:10.1002/ccd.22066
29. Zimarino M, Corcos T, Bramucci E, Tamburino C. Rotational atherectomy: a "survivor" in the drug-eluting stent era. *Cardiovasc Revasc Med*. 2012;13(3):185-192. doi:10.1016/j.carrev.2012.03.002
30. Safian RD, Feldman T, Muller DW, et al. Coronary angioplasty and Rotablator atherectomy trial (CARAT): immediate and late results of a prospective multicenter randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;53(2):213-220. doi:10.1002/ccd.1151
31. Whitlow PL, Bass TA, Kipperman RM, et al. Results of the study to determine rotablator and transluminal angioplasty strategy (STRATAS). *Am J Cardiol*. 2001;87(6):699-705. doi:10.1016/s0002-9149(00)01486-7

32. Kovach JA, Mintz GS, Pichard AD, et al. Sequential intravascular ultrasound characterization of the mechanisms of rotational atherectomy and adjunct balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4):1024-1032. doi:10.1016/0735-1097(93)90412-t
33. Farb A, Roberts DK, Pichard AD, Kent KM, Virmani R. Coronary artery morphologic features after coronary rotational atherectomy: insights into mechanisms of lumen enlargement and embolization. *Am Heart J.* 1995;129(6):1058-1067. doi:10.1016/0002-8703(95)90384-4
34. Gupta T, Weinreich M, Greenberg M, Colombo A, Latib A. Rotational Atherectomy: A Contemporary Appraisal. *Interv Cardiol.* 2019;14(3):182-189. Published 2019 Nov 18. doi:10.15420/icr.2019.17.R1
35. Taneva GT, Pitoulis AG, Avranas K, et al. Midterm outcomes of rotational atherectomy-assisted endovascular treatment of severe peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2024;79(4):887-892. doi:10.1016/j.jvs.2023.12.030
36. Wang H, Wu S, Meng W, et al. Rotarex S rotational atherectomy combined with drug-coated balloon angioplasty for treating femoropopliteal artery in-stent restenosis. *J Cardiothorac Surg.* 2024;19(1):653. Published 2024 Dec 19. doi:10.1186/s13019-024-03164-1
37. Andrassy M, Lichtenberg M, Brodmann M, Andrassy J, Giusca S, Korosoglou G. Jetstream Rotational Atherectomy and Drug Coated Balloon Angioplasty with In Stent Re-stenosis and Occlusions. A Two Centre Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;64(6):733-734. doi:10.1016/j.ejvs.2022.10.014
38. Ponukumati AS, Suckow BD, Powell CJ, et al. Outcomes of rotational atherectomy in complex lesions of the superficial femoral artery. *J Vasc Surg.* 2021;73(1):172-178. doi:10.1016/j.jvs.2020.03.040
39. Kim TH, Katsetos M, Dahal K, Azrin M, Lee J. Use of rotational atherectomy for reducing significant dissection in treating de novo femoropopliteal steno-occlusive disease after balloon angioplasty. *J Geriatr Cardiol.* 2018;15(4):254-260. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.04.006
40. Tessarek J, Kolvenbach R. Safety and effectiveness of ByCross rotational atherectomy and aspiration device: a prospective, multi-center pre-market approval study. *CVIR Endovasc.* 2023;6:19. doi:10.1186/s42155-023-00363-0

41. Liebetrau D, Teßarek J, Elger F, et al. Revascularization with BYCROSS atherectomy device- protocol of a prospective multicenter observational study. *CVIR Endovasc.* 2023;6(1):61. Published 2023 Dec 5. doi:10.1186/s42155-023-00404-8
42. van Leeuwen GL, Bokkers RPH, Oldenziel J, Schuurmann RCL, Vos CG, de Vries JPM. Safety and Feasibility of the BYCROSS® Atherectomy Device for the Treatment of Femoropopliteal Arterial Obstructions: Single-Center Short-Term Outcomes. *J Clin Med.* 2024;13(6):1809. Published 2024 Mar 21. doi:10.3390/jcm13061809
43. Algharib A, Koning GG. Percutaneous crossover rotational atherectomy recanalization: A case about health status and patency in a multimorbid vascular patient. *Int J Surg Case Rep.* 2024;123:110171. doi:10.1016/j.ijscr.2024.110171
44. Rodoplu O, Oztas DM, Meric M, et al. Efficacy of Rotational Atherectomy Followed by Drug-coated Balloon Angioplasty for the Treatment of Femoropopliteal Lesions-Comparison with Sole Drug-coated Balloon Revascularization: Two-year Outcomes. *Ann Vasc Surg.* 2021;73:222-233. doi:10.1016/j.avsg.2020.10.051

IZOLACJA UJŚĆ ŻYŁ PŁUCNYCH PULSACYJNYM POLEM ELEKTROMAGNETYCZNYM. PRZEGLĄD INNOWACJI

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: Migotanie przedsionków jest chorobą wiążącą się z poważnymi powikłaniami, dlatego istotne jest leczenie tego schorzenia. Oprócz farmakoterapii dostępne są metody leczenia inwazyjnego, polegające na ablacji kardiomiocytów generujących dodatkowe pobudzenia. Częstym miejscem generowania pobudzeń ektopowych są ujścia żył płucnych. Ze względu na lokalizację w pobliżu żył płucnych zabieg ten nazywany jest izolacją żył płucnych (*pulmonary vein isolation, PVI*). Zabieg ten przeprowadzany jest najczęściej przy użyciu czynników termicznych, do których zaliczamy ablację prądem o częstotliwości radiowej (*RF*), a także krioablację w której czynnikiem niszczącym jest niska temperatura. Obecnie rozwijana jest metoda ablacji z wykorzystaniem pulsacyjnego pola elektromagnetycznego (*Pulse Field Ablation, PFA*) która zostanie szczegółowo omówiona w niniejszym rozdziale. PFA jest metodą bezpieczniejszą od metod termicznych, ponieważ ryzyko perforacji przełyku czy ryzyko porażenia nerwu przeponowego jest znacznie mniejsze. Wynika to z większej wrażliwości kardiomiocytów na działanie pulsacyjnego pola elektromagnetycznego od tkanki nerwowej i przełyku. Możliwa jest regulacja natężenia pola, czasu trwania impulsów a także innych parametrów, co zapewnia większą kontrolę nad obszarem tkanki poddawanemu ablacji. Raportowano doniesienia o skurczu tętnicy wieńcowej spowodowanym działaniem tej metody, co wymagało leczenia wlewem nitratów. Na rynku dostępne są różne rodzaje cewników, wybrane z nich zostały przedstawione w niniejszym rozdziale. Istnieje niewielka liczba badań klinicznych dotyczących PVI, duża część obecnego stanu wiedzy jest oparta na badaniach przedklinicznych wykonywanych na modelach zwierzęcych. Istotne jest przeprowadzenie badań klinicznych na większych kohortach, badań wieloośrodkowych, a także metaanaliz, co lepiej pomoże zrozumieć korzyści płynące ze stosowania tej metody, a także pomoże potwierdzić jej bezpieczeństwo.

Słowa kluczowe: Ablacja pulsacyjnym polem, izolacja żył płucnych, migotanie przedsionków, ablacja

Abstract: Atrial fibrillation is a disease associated with serious complications, which is why it is important to treat the condition. In addition to pharmacotherapy, invasive treatment methods are available, involving ablation of cardiomyocytes that generate additional stimulation. A common place for generating ectopic stimulation is the openings of the pulmonary veins. Due to the location near the pulmonary veins, this procedure is called pulmonary vein isolation (PVI). This procedure is most often performed using thermal factors, which include radiofrequency (RF) ablation, as well as cryoablation, in which the destructive factor is low temperature. Currently, the method of ablation using a pulsed electromagnetic field (PFA) is being developed, which will be discussed in detail in this chapter. PFA is a safer method than thermal methods, because the risk of esophageal perforation or phrenic nerve paralysis is much lower. This is due to the greater sensitivity of cardiomyocytes to the pulsed electromagnetic field than the nervous tissue and esophagus. It is possible to adjust the field intensity, pulse duration and other parameters, which provides greater control over the area of tissue undergoing ablation. There have been reports of coronary artery spasm caused by this method, requiring treatment with nitrate infusion. There are various types of catheters available on the market, selected ones are presented in this chapter. There are few clinical studies on PVI, much of the current state of knowledge is based on preclinical studies performed on animal models. It is important to conduct clinical studies on larger cohorts, multicenter studies, and meta-analyses, which will help to better understand the benefits of using this method and will also help to confirm its safety.

Keywords: Pulsed field ablation (PFA), Pulmonary vein isolation (PVI), atrial fibrillation, ablation

Słownik skrótów.

AF- atrial fibrillation – migotanie przedsionków

LCx - gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej

MR - magnetic resonance imaging – rezonans magnetyczny

PFA - Pulsed field ablation – abłacja pulsacyjnym polem elektromagnetycznym

PVI - pulmonary vein isolation – Izolacja ujść żył płucnych

PVS - pulmonary vein stenosis - stenoza żył płucnych

RF - radio frequency - Częstotliwość radiowa

WPROWADZENIE

Izolacja ujść żył płucnych jest metodą przyczynowego leczenia migotania przedsionków (*atrial fibrillation, AF*). AF daje objawy kliniczne, które szczególnie wyrażone są w postaci napadowej. Dolegliwościami są między innymi uczucie kołatania serca, upośledzona tolerancja wysiłku, omdlenia. AF wiąże się z wystąpieniem zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych na skutek formowania się skrzepliny w lewym przedsionku, najczęściej w obrębie uszka. Najpoważniejszą konsekwencją migracji skrzepliny z uszka jest udar niedokrwienny mózgu. W praktyce klinicznej stosowane jest leczenie farmakologiczne, a także leczenie zabiegowe. Dostępnymi metodami zabiegowymi są abłacja węzła przedsionkowo-komorowego (węzeł AV), która prowadzi do wytworzenia całkowitego

bloku AV. Metoda ta łączona jest z elektrostymulacją. W niektórych wskazaniach klinicznych stosowane jest jedynie samo wszczępienie urządzenia do elektrostymulacji. Podstawową metodą jest jednak izolacja ujść żył płucnych. Zabieg PVI może zostać uzupełniony innymi technikami, takimi jak ablacje liniyjne, ablacje zwojów autonomicznych czy niszczenie obszarów frakcjonowanych elektrogramów [1].

Pierwszy zabieg ablacji na świecie został wykonany przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej w 1987 roku w Niemczech [2]. W Polsce taki zabieg został wykonany po raz pierwszy w 1998 roku w Instytucie Kardiologii w Aninie, pod kierunkiem prof. Franciszka Walczaka [3]. Obecnie praktykowane są zabiegi ablacji z wykorzystaniem również innych czynników niszczących.

W niniejszym rozdziale omówione zostaną innowacje z tej dziedziny.

WYTYCZNE

Leczenie migotania przedsionków zostało opisane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego opublikowanych w 2024 roku. Zabiegi ablacji przecewnikowej należy wykonać u pacjentów z napadowym lub przetrwałym AF opornym na leczenie farmakologiczne lub w przypadku braku tolerancji leków. U pacjentów z napadowym AF ablacja może być metodą pierwszorazową, w przypadku, gdy chory wspólnie z lekarzem podejmą taką decyzję. Są to zalecenia klasy IA.

W leczeniu napadowego AF ablacja daje większe korzyści terapeutyczne niż stosowanie leczenia farmakologicznego. W przypadku przetrwałego AF ablacja nie ma jednoznacznej przewagi nad leczeniem farmakologicznym [4].

RODZAJE ABLACJI

Zabiegi ablacji można podzielić na kilka sposobów. Wyróżnić można rodzaj czynnika niszczącego, a także sposób przeprowadzenia takiego zabiegu. Ablacje mogą być wykonane przy użyciu prądu RF. Pierwsze przeprowadzane zabiegi ablacji oparte były o prąd RF. Stosuje się również krioablację, w której czynnikiem niszczącym tkanki jest niska temperatura. Nową metodą jest ablacja pulsacyjnym polem elektrycznym. Ablacje można wykonywać metodą przezskórną, endoskopową i hybrydową, a także podczas operacji kardiochirurgicznej.

Ablacja prądem o częstotliwości radiowej jest metodą wykorzystującą prąd o częstotliwości 350-500 kHz do wytworzenia wysokiej temperatury o optymalnym zakresie pomiędzy 50 a 100° C.

Krioablacja jest metodą wykorzystującą niską temperaturę. Za czynnik chłodzący w tej metodzie wykorzystywany jest tlenek azotu (II) [5]. Tkanka poddana jej działaniu ulega martwicy, a w procesie gojenia zostaje zastąpiona tkanką łączną, która nie wykazuje czynności elektrycznej. Zaletami krioablacji są mniejsze ryzyko wytworzenia skrzepów [6], a także lepiej zdefiniowane granice blizny, co pozwala na ograniczenie uszkodzenia endotelium.

Ablacja pulsacyjnym polem elektromagnetycznym jest metodą selektywną tkankowo. Pozwala na zmniejszenie uszkodzeń tkanek, które nie mają zostać poddane takiemu zabiegowi [7]. Dodatkową zaletą tej technologii jest możliwość regulacji parametrów takich jak napięcie, liczba impulsów czy czas trwania, czego skutkiem jest możliwość regulacji głębokości zniszczenia tkanki. [8].

ABLACJA PULSACYJNYM POLEM ELEKTROMAGNETYCZNYM

Zasada działania tej metody polega na uszkodzaniu błony komórkowej. Pod wpływem wysokonapięciowych impulsów o dużej częstotliwości w błonie komórkowej powstają pory. Zniszczenie integralności błony komórkowej jest przyczyną śmierci komórki. Błona komórkowa jest zbudowana głównie z dwuwarstwy fosfolipidowej, przez co jest przepuszczalna dla cząsteczek wody, ale nie jest przepuszczalna dla jonów. W wyniku działania pompy Na^+/K^+ wewnątrz komórki wartość spoczynkowego potencjału transbłonowego jest ujemna. Jony pod wpływem pola elektromagnetycznego będą się przemieszczać, dlatego powstaje indukowany potencjał, który odpowiada za przerwanie integralności dwuwarstwy lipidowej. Pole o takiej charakterystyce jest również odpowiedzialne za powstawanie reaktywnych form tlenu i utlenianie nienasyconych kwasów tłuszczowych, które są bardzo ważne dla przepuszczalności błony. Suma tych uszkodzeń powoduje śmierć komórki, najczęściej w mechanizmie apoptozy [9].

W obrębie różnych tkanek budowa błony komórkowej może być inna. Z tego powodu progi elektroporacji dla różnych tkanek mogą również znacząco się różnić. Progiem elektroporacji dla kardiomiocytów jest $400 \text{ V} \cdot \text{cm}^{-1}$. Dla tkanek budujących przełyk jest to 1200, a dla tkanek żyły płucnej jest to $1600 \text{ V} \cdot \text{cm}^{-1}$. Oznacza to, że każde natężenie pola z przedziału pomiędzy 400, a $1200 \text{ V} \cdot \text{cm}^{-1}$ jest wystarczające do wywołania tego zjawiska, przy braku ryzyka uszkodzenia

istotnych narządów. Tkanka będąca celem terapii jest znacznie bardziej wrażliwa na to zjawisko od otaczających ją, ważnych dla życia struktur. Konieczne jest zatem zastosowanie odpowiednio wysokiego natężenia, które spowoduje nieodwracalność elektroporacji, ale też odpowiednio niskiego, aby uniknąć efektu termicznego znanego z ablacji prądem RF [7].

Efekt wywołany zastosowaniem tej metody zależy nie tylko od natężenia pola, ale też od innych parametrów impulsu takich jak czas trwania. Wraz ze wzrostem czasu trwania impulsu wzrasta elektroporacja błony. Dłużej działające pole silniej zmieni potencjał błonowy, czego skutkiem jest większe prawdopodobieństwo naruszenia integralności błony komórkowej. Impuls o większym czasie trwania umożliwia zastosowanie mniejszego napięcia, aby zachować taki sam efekt oddziaływania na tkankę. Jest to zależność nieliniowa, wyrażona szczególnie w przypadku czasu trwania poniżej jednej milisekundy. Tak krótki czas trwania impulsu wiąże się z koniecznością zastosowania znacząco większego natężenia pola. Zauważono, że zwiększenie powierzchni tkanki poddawanej ablacji jest możliwe dzięki zastosowaniu krótkiego impulsu o wysokim natężeniu kontynuowane dłuższym impulsem o niewielkim natężeniu pola elektromagnetycznego [10].

Dostarczane pole magnetyczne może być jednoimienne, czyli albo dodatnie, albo ujemne, lub dwuimienne, czyli na przemian dodatnie i ujemne. Przeprowadzono badanie porównujące skuteczność tych metod, porównując do ablacji termicznej prądem RF. Oba rodzaje pola są skuteczne i bezpieczne podczas przeprowadzania zabiegu izolacji żył płucnych. Jednakże zaobserwowano przewagę pola dwuimennego nad polem jednoimiennym pod kątem bezpieczeństwa i trwałości efektu. Wyniki uzyskane za pomocą pola jednoimennego były bardzo zbliżone do próby kontrolnej, gdzie używano prądu RF. Pole dwuimienne przyniosło oczekiwany skutek u 100% pacjentów, podczas gdy pole jednoimienne u 55,6%, a termoabلاعja u 50%. Wadą przytoczonego badania jest niewielka grupa badana składająca się z 17 świń oraz to, że zostało wykonane na modelu zwierzęcym. Korzystna jest analiza histologiczna, która umożliwiła ocenę skuteczności tego zabiegu [11].

POWIKŁANIA ZABIEGU PVI

Zabieg PVI, wykonywany przezcewnikowo, jest obarczony ryzykiem powikłań. W wyniku użycia cewnika możliwe jest spowodowanie tamponady lub perforacji serca. Rzadką, aczkolwiek bardzo poważną w skutkach komplikacją

jest perforacja przełyku. Przy przeprowadzaniu zabiegu ablacji prądem RF występuje ryzyko wywołania stenozy żył płucnych (*pulmonary vein stenosis, PVS*) [12]. Do grupy efektów nieporządkanych zaliczane są także powikłania zakrzepowo-zatorowe, a także działanie proarytmiczne.

Zastosowanie PFA znacząco zmniejsza ryzyko uszkodzenia przełyku ze względu na opisywaną wyżej różnicę wrażliwości kardiomiocytów i tkanki przełyku na przyłożone pole elektromagnetyczne. W badaniu porównującym częstość ostrych powikłań pomiędzy zabiegami ablacji wykorzystującymi metody termiczne a zabiegiem PFA 18 pacjentów poddano zabiegowi ablacji pulsacyjnym polem elektromagnetycznym, 16 zabiegowi krioablacji i 7 ablacji prądem RF. Ocena powikłań odbywała się za pomocą badania rezonansu magnetycznego (MR). U żadnego z pacjentów nie wykazano uszkodzenia nerwu przeponowego. Uszkodzenia przełyku występowały u 43% chorych poddanych zabiegowi ablacji z wykorzystaniem czynników termicznych. W grupie, w której zastosowano PFA nie odnotowano uszkodzeń przełyku widocznych w MR. Ocena uszkodzeń aorty jako powikłania zabiegu ablacji nie wykazała istotnych różnic statystycznych pomiędzy obiema grupami. Do bardziej rzetelnej oceny potrzeba większej kohorty. Kontrola po 3 miesiącach wykazała całkowite ustąpienie uszkodzeń, a u żadnego pacjenta nie stwierdzono powikłań klinicznych [13].

Metoda PFA, choć znacznie rzadziej powoduje uszkodzenia struktur w okolicy miejsca poddawanej ablacji, może powodować inne skutki uboczne. Możliwe jest wywołanie skurczu naczyń wieńcowych. W przytoczonym badaniu na 20 pacjentów poddanych temu zabiegowi, u jednego wystąpił skurcz gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej (LCx), co spowodowało jej zamknięcie. Skurcz tętnicy zaobserwowano w momencie ablacji cieśni mitralnej. Na skutek okluzji LCx w EKG stwierdzono masywne uniesienia odcinka ST przez czas 16 minut. Pacjent po zabiegu nie odczuwał bólu w klatce piersiowej ani nie wykazywał objawów duszności [14]. Jest to pierwszy literaturowy opis odwracalnego skurczu tętnicy wieńcowej.

W innym badaniu podczas PFA ujścia żył płucnych i tylnej ściany lewego przedsionka nie wywołano wazokonstrykcji, natomiast ablacja cieśni trójdzielno-żylniej (n=5 pacjentów) spowodowała skurcz tętnicy wieńcowej u wszystkich pacjentów, u których była wykonana. Konieczne było wdrożenie leczenia za pomocą nitratów podanych we wlewie do krążenia wieńcowego. Nie skutkowało to uniesieniem odcinka ST [15].

PORÓWNANIE WYNIKÓW BADAŃ KLINICZNYCH

Skuteczność PFA jest wysoka, badania na modelach zwierzęcych wskazują na 100% skuteczność przy użyciu pola dwuimennego, przy 55,6% dla pola jednoimennego i 50% dla ablacji RF. Metody termiczne wiązały się 43% częstością uszkodzenia przełyku, natomiast dla PFA nie stwierdzono trwałych obrażeń po przeprowadzonej procedurze. Nerw przeponowy również nie zostaje naruszony. Mniejsze ryzyko powikłań zakrzepowo- zatorowych, a także stenozы żył płucnych jest dużą korzyścią dla pacjentów w porównaniu do stosowanych dotychczas metod termicznych.

Szczególne ostrożność jest wymagana w związku z możliwym skurczem naczyń wieńcowych, który jest odwracalny przy podaży nitratów.

SYSTEMY DO PRZEPROWADZENIA PFA

Obecnie stosowanych jest kilka rodzajów cewników do przeprowadzania PFA. Jeden z wykorzystywanych kształtów to kształt okrągły, który polega na tym, że końcówka zawierająca elektrody ma spiralny kształt. Modyfikacją tej konstrukcji jest kształt przypominający lasso dostępny u innego producenta. Oferowane są również cewniki z konstrukcją kratową, a także koszykową.

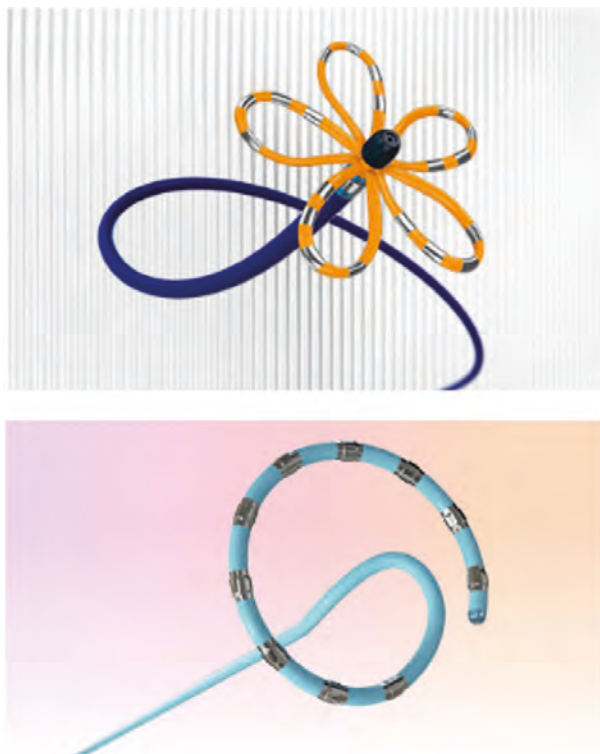
Konstrukcja o kształcie pętli jest dostępna u producenta Medtronic pod nazwą PulseSelect™. Charakteryzuje się posiadaniem 9 elektrod zamocowanych na pętli o średnicy 25 mm. Istnieje możliwość pochylenia pętli do 20° co umożliwia zwiększenie kontaktu z tkanką poddawaną ablacji [ryc. 1]. W ofercie firmy jest również cewnik konstrukcji kratowej, o nazwie Sphere-9™. Ten cewnik również jest wyposażony w 9 elektrod, umożliwia ablację zarówno PF jak i RF. Dodatkowo umożliwia ablację relatywnie dużej powierzchni [ryc.1].

W ofercie firmy Boston Scientific jest urządzenie o nazwie FARAPULSE™, które jest systemem o budowie koszykowej. Kształt cewnika przypomina kwiat o pięciu płatkach, znajduje się na nim 20 elektrod. Cewnik występuje w dwóch rozmiarach: 31 i 35 mm. Zarówno osłona cewnika, jak i sam cewnik są jednorazowego użytku [ryc. 2].

Firma Johnson & Johnson posiada w swojej ofercie cewnik do ablacji PF VARIPULSE™, który kształtem przypomina spiralę. Istnieje możliwość zmiany średnicy tej spirali w granicach od 25 do 35 mm, co umożliwia dostosowanie do anatomii pacjenta i potrzeb operatora [ryc. 2].



Ryc.1 Cewnik PulseSelect™ przedstawiony u góry [16]. Na dole cewnik Sphere-9™ [17]



Ryc. 2. Na górze przedstawiony cewnik FARAPULSE™ [18]. Na dole cewnik VARIPULSE™ [19]

Przedstawione urządzenia są urządzeniami z bipolarną konfiguracją elektrod. Wszystkie przedstawione rozwiązania operują polem dwufazowym. Poniżej zestawiono najważniejsze cechy przedstawionych cewników w formie tabeli [Tab 1].

Tab 1. Porównanie najważniejszych cech cewników do zabiegu PFA

Cewnik	PulseSelect™	Sphere-9™	FARAPULSE™	VARIPULSE™
Kształt	pętlowy	sferyczny	koszykowy	spiralny
Ilość elektrod	9	9	20	10

PODSUMOWANIE

Zabiegi ablacji wykonywane celem izolacji ujść żył płucnych jako źródeł pobudzeń dodatkowych wykonywane są od dekad i stanowią skuteczną metodę leczenia arytmii nadkomorowych, w szczególności migotania przedsionków. Ewolucja techniki umożliwiła zastąpienie metod wysokotemperaturowych wykorzystujących działanie prądu o częstotliwości radiowej metodą krioablacji.

Choć ciężkie skutki niepożądane, takie jak perforacja przełyku czy porażenie nerwu przeponowego występowały rzadko przy zastosowaniu metod termicznych, zastosowanie metody bezpieczniejszej było wyzwaniem dla badaczy.

Opracowana metoda ablacji pulsacyjnym polem umożliwiła eliminację znacznej ilości powikłań ze względu na dużą selektywność działania. Próg wrażliwości kardiomiocytów na działanie PFA jest znacząco niższy niż tkanek otaczających, dlatego nie dochodzi do uszkodzenia przełyku czy nerwu przeponowego. Dzięki temu niemal do zera wyeliminowane jest ryzyko perforacji przełyku. Odsetek objawów niepożądanych wydaje się być niewielki w porównaniu z pozostałymi metodami, a potencjalnie najpoważniejszy z nich, czyli skurcz tętnicy wieńcowej, możliwy jest do zaopatrzenia w miejscu wykonywania procedury.

Zabieg PFA wykazuje również większą skuteczność w porównaniu do obecnie stosowanych metod, czyli krioablacji oraz ablacji prądem RF. Możliwość regulacji wielu parametrów pozwala operatorowi na dostosowanie parametrów urządzenia do wymagań anatomicznych, potrzeb pacjenta oraz indywidualnych preferencji celem uzyskania najlepszego efektu.

Dużym ograniczeniem tej metody jest relatywnie krótki czas jej dostępności i ograniczona liczba badań klinicznych. Duża część prac naukowych opiera się o modele zwierzęce, co uniemożliwia poznanie wszystkich potencjalnych powikłań. Relatywnie mała ilość pacjentów poddana tej procedurze powoduje,

że prawdopodobnie nadal nie są znane wszystkie możliwe rzadkie powikłania PFA. Do użytku dopuszczonych jest kilka urządzeń różnych producentów, co pokazuje, że branża medyczna opiera duże nadzieje w tym kierunku rozwoju. Choć metoda PFA jest wymieniana w wytycznych PTK jako jedna z metod izolacji żył płucnych, to cały czas brakuje wieloośrodkowych randomizowanych badań na dużej grupie pacjentów oraz metaanaliz. Dalszy rozwój tej metody powinien być związany z prowadzeniem nowych badań uwzględniających duże populacje chorych. Popularyzacja tej techniki spowoduje najprawdopodobniej pojawienie się nowych wariantów cewników PFA, co umożliwi oparcie badań naukowych o różne urządzenia. Dzięki temu mniejszy wpływ na ocenę metody będą miały przewagi jednego systemu nad innym.

REFERENCJE

1. Interna Szczeklika 2024. / [red.prow.] Piotr Gajewski, Roman Jaeschke, [Wyd.15], Kraków Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2024 ISBN 978-83-7430-717-8
2. I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego UJ CM “Historia i współczesność elektrokardiologii”<https://kardiologia1.cm-uj.krakow.pl/aktualnosci/historia-i-wspolczesnosc-elektrokardiologii/>
3. Magdalena Gronek “Pierwsze zabiegi ablacji arytmii z wykorzystaniem metody elektroporacji” Termedia 22.11.2022 <https://www.termedia.pl/poz/Pierwsze-zabiegi-ablacji-arytmii-z-wykorzystaniem-metody-elektroporacji,49441.html>
4. Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków opracowane we współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS)
5. Brasca FM, Curti E, Perego GB. Thermal and Non-Thermal Energies for Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of Clinical Medicine*. 2025; 14(6):2071. <https://doi.org/10.3390/jcm14062071>
6. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J i in. Lower Incidence of Thrombus Formation With Cryoenergy Versus Radiofrequency Catheter Ablation. *Circulation*. 2003;107(15):2045-2050. doi:10.1161/01.cir.0000058706.82623.a1

7. Chadi Tabaja, Arwa Younis, Ayman A. Hussein, Tyler L. Taigen, Hiroshi Nakagawa, Walid I. Saliba, Jakub Sroubek, Pasquale Santangeli, Oussama M. Wazni, Catheter-Based Electroporation: A Novel Technique for Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias, *JACC: Clinical Electrophysiology*, Volume 9, Issue 9, 2023, Pages 2008-2023, ISSN 2405-500X, <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2023.03.014>.
8. Li Y, Xuan F, Zhang D, et al. Effects of key parameters on pulsed field ablation of atrial fibrillation: potato experiments. *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1525762. Published 2025 Feb 4. doi:10.3389/fcvm.2025.1525762
9. Kotnik T, Rems L, Tarek M, Miklavčič D. Membrane Electroporation and Electropermeabilization: Mechanisms and Models. *Annu Rev Biophys.* 2019;48(1):63-91. doi:10.1146/annurev-biophys-052118-115451
10. Alan Sugrue, Elad Maor, Freddy Del-Carpio Munoz, Ammar M Killu, Samuel J Asirvatham, Cardiac ablation with pulsed electric fields: principles and biophysics, *EP Europace*, Volume 24, Issue 8, August 2022, Pages 1213–1222, <https://doi.org/10.1093/europace/euac033>
11. Koruth J, Kuroki K, Iwasawa J i in. Preclinical Evaluation of Pulsed Field Ablation. *Circulation.* 2019;12(12). doi:10.1161/circep.119.007781
12. Schoene, K, Arya, A, Jahnke, C. et al. Acquired Pulmonary Vein Stenosis After Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation: Single-Center Experience in Catheter Interventional Treatment. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2018 Aug, 11 (16) 1626–1632. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.05.016>
13. Cochet H, Nakatani Y, Sridi-Cheniti S, et al. Pulsed field ablation selectively spares the oesophagus during pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Europace.* 2021;23(9):1391-1399. doi:10.1093/europace/euab090
14. Gunawardene MA, Schaeffer BN, Jularic M i in. Coronary Spasm During Pulsed Field Ablation of the Mitral Isthmus Line. *JACC.* 2021;7(12):1618-1620. doi:10.1016/j.jacep.2021.08.016
15. Reddy VY, Petru J, Funasako M i in. Coronary Arterial Spasm During Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2022. doi:10.1161/circulationaha.122.061497

16. Medtronic | Startseite | Engineering the Extraordinary. Dostęp 13.04.2025.
<https://www.medtronic.com/content/dam/medtronic-wide/public/united-states/products/surgical-energy/ablation/pulseselect-catheter-callouts-prod.jpg>
17. Medtronic | Startseite | Engineering the Extraordinary. Dostęp 13.04.2025.
<https://www.medtronic.com/content/dam/medtronic-wide/imagery/product/surgical-energy/sphere-nine-catheter/sphere-nine-catheter-prodmast.psd.thumb.3600.3600.png?Impolicy=prodlst&Imwidth=396>
18. FARAPULSE Pulsed Field Ablation. www.bostonscientific.com. Dostęp 13.04.2025.
19. https://www.bostonscientific.com/en-EU/medical-specialties/electrophysiology/arrhythmias/farapulse-pulsed-field-ablation-system/_jcr_content/root/container/container/container_1128159069_1450926612/container_copy/image.coreimg.90.1600.gif/1684324441355/variabledistalshapes.gif
20. VARIPULSE Catherer | Biosense Webster https://www.jnjmedtech.com/sites/default/files/styles/picture_tag_scale_931/public/2024-07/varipulse%20jjmt%20site%20art%20boards_edits-01.png?itok=c40PchSc

DRUKOWANIE 3D W KARDIOCHIRURGII I CHIRURGII NACZYNIOWEJ INNOWACYJNE PODEJŚCIE DO LECZENIA WRODZONYCH WAD SERCA I NACZYŃ

Aleksandra Achtelik, Mikołaj Bochniarz, Anna Adamczyk

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

Abstrakt: Technologia druku trójwymiarowego (3D) znajduje coraz szersze zastosowanie w kardiologii i chirurgii naczyniowej, oferując nowoczesne, spersonalizowane podejście do leczenia wrodzonych wad serca i naczyń. Dzięki możliwości tworzenia precyzyjnych modeli anatomicznych na podstawie danych z tomografii komputerowej (CT) i rezonansu magnetycznego (MRI), druk 3D umożliwia realistyczną wizualizację złożonych struktur sercowo-naczyniowych. Modele te wspierają planowanie zabiegów, poprawiają komunikację wewnątrz zespołu medycznego oraz z pacjentem i jego rodziną, a także ułatwiają wybór optymalnej techniki operacyjnej. Zastosowanie modeli 3D wykazało mierzalne korzyści kliniczne: skrócenie czasu operacji, zmniejszenie liczby powikłań, zwiększenie precyzji chirurgicznej oraz poprawę wyników leczenia. W badaniach klinicznych potwierdzono, że w ponad połowie przypadków ich wykorzystanie doprowadziło do modyfikacji pierwotnego planu zabiegu. Szczególną wartość modele anatomiczne wykazują w leczeniu dzieci z rzadkimi i złożonymi wadami serca, gdzie ich obecność umożliwia symulację operacji oraz indywidualne dopasowanie przeszczepów naczyniowych i implantów. Druk 3D wspiera także rozwój chirurgii naczyniowej, w tym planowanie przezskórnych interwencji oraz testowanie kompatybilności i rozmieszczenia stentów czy zastawek. Wzrastające znaczenie zyskują biodegradowalne i biodegradowalne materiały, takie jak terpolimery PLLA-TMC-GA oraz bioatramenty, które umożliwiają drukowanie żywych struktur zawierających komórki serca i śródbłónka. Umożliwia to rozwój biologicznych implantów i przyszłościowych przeszczepów tkankowych. Pomimo licznych korzyści, wdrożenie technologii druku 3D w codziennej praktyce klinicznej napotyka bariery: brak standaryzacji procesu modelowania, ograniczona walidacja dokładności modeli, brak certyfikacji materiałów oraz wysokie koszty i ograniczona refundacja. Złożoność segmentacji danych obrazowych oraz niedobór wykwalifikowanego personelu technicznego również ograniczają szeroką dostępność tej technologii. Perspektywy dalszego rozwoju pozostają jednak bardzo obiecujące. Integracja z symulacjami CFD, rozwój drukarek wielomateriałowych, automatyzacja przetwarzania

danych oraz postęp w inżynierii materiałowej sprzyjają dalszemu wykorzystaniu druku 3D jako standardowego narzędzia w medycynie personalizowanej. Obecnie druk 3D staje się nie tylko wsparciem edukacyjnym, ale kluczowym komponentem procesu diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu wad serca i naczyń.

Słowa kluczowe: druk 3D, implanty sercowo-naczyniowe, medycyna personalizowana, wrodzone wady serca

Abstract: Three-dimensional (3D) printing technology is increasingly used in cardiac and vascular surgery, offering a modern, personalized approach to treating congenital heart and vascular defects. By enabling the creation of accurate anatomical models based on computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) data, 3D printing provides realistic visualization of complex cardiovascular structures. These models support surgical planning, improve communication within the medical team and with patients and their families, and facilitate the selection of optimal surgical techniques. The use of 3D models has demonstrated measurable clinical benefits: reduced operative time, fewer complications, increased surgical precision, and improved treatment outcomes. Clinical studies have shown that in more than half of cases, 3D printing led to changes in the original surgical plan. These anatomical models are especially valuable in pediatric cardiac surgery for rare and complex congenital defects, allowing for procedural simulation and individualized selection of vascular grafts and implants. 3D printing also enhances vascular surgery, including planning for percutaneous interventions and testing the compatibility and positioning of stents or valves. Biocompatible and biodegradable materials such as PLLA-TMC-GA terpolymers and bioinks containing cardiac and endothelial cells are gaining importance, enabling the printing of living structures and offering future potential for biological implants and tissue grafts. Despite its advantages, the widespread clinical adoption of 3D printing faces several barriers: lack of standardization in modeling procedures, limited validation of model accuracy, absence of material certification, high costs, and insufficient reimbursement. The complexity of image data segmentation and a shortage of qualified technical personnel also limit broad accessibility. Nonetheless, the future of this technology is highly promising. Integration with computational fluid dynamics (CFD), development of multi-material printers, automation of data processing, and advances in material engineering are accelerating its application as a standard tool in personalized medicine. Today, 3D printing is no longer just an educational aid—it is becoming a key component of the diagnostic and therapeutic process in the treatment of cardiovascular defects.

Keywords: 3D printing, cardiovascular implants, congenital heart defects, personalized medicine

WPROWADZENIE

Postęp technologiczny ostatnich dwóch dekad zrewolucjonizował podejście do planowania i przeprowadzania zabiegów kardiochirurgicznych i naczyniowych. Jednym z najbardziej przełomowych narzędzi, które znalazły zastosowanie w leczeniu wrodzonych wad serca i naczyń, jest technologia druku trójwymiarowego (3D). Jej wykorzystanie umożliwia tworzenie precyzyjnych, indywidualnych modeli anatomicznych na podstawie danych obrazowych pacjenta, co przekłada się na dokładniejsze planowanie operacji, lepsze wyniki leczenia oraz poprawę komunikacji między zespołem medycznym a rodziną pacjenta [1].

Technologia ta pozwala nie tylko wizualizować złożoną anatomię serca, ale również przeprowadzać symulacje operacyjne w warunkach laboratoryjnych, co zyskuje szczególne znaczenie w przypadku dzieci z rzadkimi i złożonymi wadami sercowo-naczyniowymi [2]. Modele 3D wykonane na podstawie obrazów tomografii komputerowej (CT) czy rezonansu magnetycznego (MRI) wspomagają lekarzy w doborze optymalnej techniki chirurgicznej, a także w przewidywaniu potencjalnych komplikacji [4].

Zastosowanie druku 3D w kardiologii dziecięcej oraz w chirurgii naczyniowej wykazuje potencjał do poprawy jakości opieki oraz wyników klinicznych. Przykładem może być personalizowane planowanie zabiegów Fontana z wykorzystaniem symulacji przepływu krwi i indywidualnie projektowanych przeszczepów naczyniowych, które są następnie wytwarzane za pomocą elektropędzenia [1]. Z kolei randomizowane badania kliniczne wykazały, że edukacja rodzin z wykorzystaniem modeli serca drukowanych w 3D pozytywnie wpływa na ich jakość życia oraz skraca czas hospitalizacji pooperacyjnej [2].

Technologia druku 3D, początkowo stosowana głównie jako narzędzie edukacyjne i demonstracyjne, dziś stanowi realne wsparcie w podejmowaniu decyzji klinicznych, personalizacji terapii oraz produkcji wszczepów i przeszczepów naczyniowych. Rosnąca dostępność, precyzja odwzorowania anatomicznego oraz możliwość integracji z innymi technologiami (np. symulacją CFD – computational fluid dynamics) czynią z niej kluczowy element nowoczesnej medycyny personalizowanej [1,3,4].

EPIDEMIOLOGIA I KLASYFIKACJA WAD WRODZONYCH SERCA

Wady wrodzone serca (WWS) to najczęstsze anomalie wrodzone, dotykające globalnie od 0,8% do 1,2% noworodków żywo urodzonych. Około 25% z nich wymaga leczenia kardiologicznego już w okresie noworodkowym lub niemowlęcym [2]. Spektrum wad obejmuje od prostych defektów, jak ubytki przegrody międzyprzedsionkowej, po złożone wady anatomiczne, np. zespół niedorozwoju lewego serca, podwójne ujście prawej komory czy wspólny pień tętniczy [5].

Tradycyjne metody diagnostyczne, takie jak echokardiografia czy tomografia komputerowa, pozwalają na wstępne rozpoznanie i planowanie leczenia. Jednak w przypadku skomplikowanych WWS, precyzyjna ocena przestrzenna anatomicznych zależności jest utrudniona, co ogranicza możliwości terapeutyczne i zwiększa ryzyko powikłań pooperacyjnych [3]. Wprowadzenie technologii

modelowania i druku 3D zmieniło podejście do diagnostyki i planowania leczenia wad wrodzonych serca. Trójwymiarowe modele anatomiczne uzyskane na podstawie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego pozwalają nie tylko na lepsze zrozumienie budowy serca przez lekarzy, ale także wspierają komunikację z pacjentami i ich bliskimi rodzinami [4].

Badania wieloośrodkowe wykazały, że w prawie połowie analizowanych przypadków modele 3D doprowadziły do zmiany strategii chirurgicznej u pacjentów z WWS, zwiększając tym samym bezpieczeństwo operacji i jej skuteczność [5]. Modele 3D znalazły zastosowanie w planowaniu operacji Fontana, korekcji wspólnego pnia tętniczego oraz tetralogii Fallota. Pozwalają one na symulację zabiegów operacyjnych, dobór odpowiedniego rozmiaru implantów oraz ocenę ryzyka komplikacji [1,2]. Co więcej, modele serca drukowane techniką 3D wykorzystywane są jako narzędzie dydaktyczne – nie tylko w szkoleniu personelu medycznego, ale także w edukacji rodziców dzieci z WWS. W randomizowanym badaniu wykazano, że edukacja z użyciem indywidualnych modeli serca dziecka znacząco poprawia zrozumienie choroby przez rodziców i korzystnie wpływa na jakość życia rodzin oraz wyniki leczenia chirurgicznego [4].

Nowoczesne metody diagnostyki wad wrodzonych serca i znaczenie druku 3D w planowaniu leczenia

Rozpoznanie wad wrodzonych serca (WWS) wymaga wysokiej precyzji obrazowania anatomicznych i funkcjonalnych struktur serca. W ostatnich dekadach nastąpił istotny postęp technologiczny w diagnostyce WWS, czego efektem było wprowadzenie zaawansowanych technik obrazowania, takich jak trójwymiarowa echokardiografia, rezonans magnetyczny serca (CMR), tomografia komputerowa (CT) oraz modelowanie 3D [4].

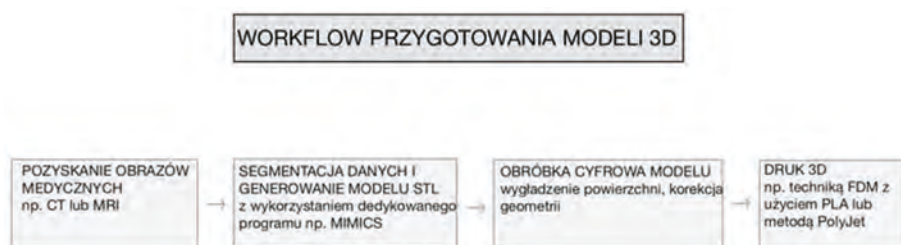
Wadą klasycznych metod diagnostycznych (2D-echo, CT) jest ograniczona możliwość przedstawienia skomplikowanej anatomii serca i naczyń w przestrzeni trójwymiarowej, co utrudnia dokładną ocenę i planowanie leczenia operacyjnego w przypadku złożonych WWS [5].

Modelowanie 3D umożliwia przekształcenie danych obrazowych (DICOM) z tomografii komputerowej lub rezonansu w trójwymiarowy, fizyczny model konkretnej patologii. Taki model pozwala kardiochirurgowi na „namacalne” poznanie anatomii pacjenta, umożliwiając nie tylko lepsze planowanie procedury, ale też symulację operacyjną jeszcze przed zabiegiem [4,5]. Badania wykazały,

że zastosowanie modeli 3D wpływa na skrócenie czasu operacji, redukcję powikłań i poprawę wyników klinicznych [1].

Proces składa się z kilku etapów:

1. Pozyskanie obrazów medycznych (np. wykorzystując CT, MRI),
2. Segmentacja danych i tworzenie modelu STL (np. za pomocą oprogramowania Mimics),
3. Obróbka cyfrowa modelu (np. wygładzanie powierzchni, korekcje geometrii),
4. Druk 3D – najczęściej metodą FDM z użyciem PLA, lub bardziej zaawansowanych technik, takich jak PolyJet [4,2].



Rycina 1. Workflow przygotowania modeli 3D [17]

BIOMATERIAŁY WYKORZYSTYWANE W DRUKU 3D W CHIRURGII SERCOWO-NACZYNIOWEJ

Technologia druku trójwymiarowego (3D) znajduje coraz szersze zastosowanie w chirurgii naczyniowej, oferując narzędzia wspierające zarówno diagnostykę, jak i planowanie oraz wykonanie skomplikowanych procedur. Modele anatomiczne tworzone na podstawie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego pozwalają na precyzyjne odwzorowanie indywidualnej anatomii pacjenta, co jest szczególnie istotne w przypadkach nietypowych wariantów naczyniowych lub w obecności złożonych patologii, takich jak uchyłek Kommerella, gdzie model 3D ułatwia rozpoznanie topografii naczyń i dobór odpowiedniego postępowania – w tym rodzaju przeszczepu oraz punktów mocowania graftów [8].

W obszarze terapii wad wrodzonych coraz częściej drukuje się biodegradowalne implanty takie jak biodegradowalne okludery do zamykania ubytków przegrody międzyprzedsionkowej i międzykomorowej. Nowe materiały, jak kopolimery oparte na kwasie polimlekowym, trimetylenowęglanie i glikolidzie (PLLA-TMC-GA),

charakteryzują się dobrą biokompatybilnością i właściwościami mechanicznymi, a ich zastosowanie może ograniczyć konieczność ponownych interwencji [10]. Ocena takich implantów wykazała niską toksyczność, niewielki potencjał hemolityczny oraz dobre właściwości hemostatyczne i adhezyjne względem płytek krwi, co wskazuje na ich wysokie bezpieczeństwo kliniczne [10].

Modele naczyniowe wykonywane metodą druku 3D wspierają również planowanie przezskórnych procedur, takich jak implantacja zastawek czy angioplastyka. Ich fizyczna obecność umożliwia weryfikację drożności światła naczyniowego, ocenę potencjalnych punktów nacisku oraz testowanie rozmiarów i pozycjonowania stentów, co istotnie zmniejsza ryzyko powikłań [4]. Takie podejście jest szczególnie przydatne w trudnych przypadkach, jak wady aorty czy deformacje łuku, gdzie standardowe obrazowanie może być niewystarczające do pełnego zrozumienia przestrzennej relacji struktur naczyniowych [10,4].

Dodatkowo, druk 3D w chirurgii naczyniowej pozwala na symulację zabiegu i wczesne przewidywanie ewentualnych komplikacji. Dzięki temu możliwe jest skrócenie czasu operacji, zwiększenie jej precyzji oraz poprawa wyników leczenia. W połączeniu z rosnącą dostępnością materiałów drukarskich oraz rozwojem oprogramowania do modelowania, technologia ta staje się nieodzownym narzędziem nowoczesnej chirurgii naczyniowej [4,10].

Dynamiczny rozwój technologii druku 3D w medycynie umożliwił zastosowanie szerokiego spektrum biomateriałów w chirurgii sercowo-naczyniowej. W zależności od zastosowania – czy to jako modele anatomiczne do planowania zabiegów, struktury nośne do testowania urządzeń, czy implanty wszczepialne – wybór materiału odgrywa kluczową rolę w powodzeniu klinicznym procedury.

Klasyfikacja i wymagania dla biomateriałów

Biomateriały stosowane w druku 3D można podzielić na: syntetyczne polimery, naturalne substancje organiczne (np. żelatyna, kolagen) oraz materiały kompozytowe, łączące cechy obu grup. W chirurgii sercowo-naczyniowej kluczowe właściwości biomateriałów obejmują: biokompatybilność, odpowiednią elastyczność, kontrolowaną degradację, dobrą widoczność w obrazowaniu oraz możliwość precyzyjnego odwzorowania struktur anatomicznych [8].

Biodegradowalne polimery w implantach

Do najczęściej stosowanych materiałów należą biodegradowalne polimery alifatyczne, takie jak poli-L-laktyd (PLLA), glikolid (GA) czy trimetylenowęglan (TMC). Wykorzystuje się je m.in. do produkcji okluderów przeznaczonych do zamykania ubytków przegrody międzyprzedsionkowej i międzykomorowej. Przykładem jest terpolimer PLLA-TMC-GA, który wykazuje dobrą cytocompatybilność (ponad 90% przeżywalności komórek w testach *in vitro*), niską hemolizę (<5%), niewielką aktywację układu krzepnięcia oraz ograniczoną adhezję płytek krwi, co świadczy o jego wysokim bezpieczeństwie biologicznym [8].

Modele wykonane z tego tworzywa cechują się odpowiednią elastycznością i sprężystością, co pozwala na ich zastosowanie w procedurach przezskórnych oraz jako tymczasowe struktury nośne w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Zaletą materiałów typu PLLA-TMC-GA jest możliwość dostosowania ich właściwości mechanicznych i tempa biodegradacji do potrzeb klinicznych, bez użycia metali mogących powodować reakcje uczuleniowe [8].

Materiały hydrożelowe i bioatramenty

W zastosowaniach tkankowych i eksperymentalnych coraz większe znaczenie zyskują bioatramenty, czyli mieszanki hydrożeli i komórek, które umożliwiają tworzenie żywych konstrukcji przypominających tkanki serca lub naczyń krwionośnych. Typowe składniki to żelatyna metakrylanowa (GelMA), kolagen metakrylowany (McCol), alginian sodu oraz pochodne kwasu hialuronowego. Ich zaletą jest wysoka bioaktywność, możliwość enkapsulacji komórek oraz dobrą podatność na fotopolimeryzację, co umożliwia precyzyjne drukowanie warstw [10]. Badania wykazały, że drukowane z takich bioatramentów fragmenty tkanek serca mogą osiągać strukturalną i funkcjonalną dojrzałość, wykazując m.in. spontaniczne skurcze oraz tworzenie struktur przypominających mięsień sercowy. Dzięki zastosowaniu odpowiednich mieszanek możliwe jest także drukowanie struktur zawierających kilka typów komórek, np. kardiomiocytów, fibroblastów i komórek śródbłonna.

Polimery do zastosowań strukturalnych i edukacyjnych

Do druku modeli anatomicznych oraz struktur służących do planowania i symulacji zabiegów często wykorzystuje się sztywne polimery termoplastyczne,

takie jak: PLA, PCL czy ABS. Modele te nie muszą być biodegradowalne, ale powinny cechować się wysoką dokładnością wymiarową i możliwością sterylizacji. Umożliwiają one m.in. odwzorowanie patologii naczyń, planowanie rozmiaru i położenia stentów, czy wizualizację relacji przestrzennych między strukturami serca [4].

Wyzwania i kierunki rozwoju

Główne wyzwania związane z biomateriałami obejmują m.in. zapewnienie odpowiedniej wytrzymałości mechanicznej struktur drukowanych z bioatramentów, ograniczoną dostępność materiałów do druku struktur wielomateriałowych oraz koszty związane z opracowaniem i certyfikacją nowych materiałów medycznych. Jednocześnie rozwój fotopolimeryzacji, drukarek wielomateriałowych oraz badań nad materiałami biomimetycznymi stwarza ogromne możliwości dla dalszego rozwoju tej dziedziny. Pomimo imponującego postępu w zastosowaniu druku 3D w chirurgii sercowo-naczyniowej, technologia ta nadal napotyka szereg istotnych barier ograniczających jej pełne wdrożenie kliniczne. Wśród najważniejszych wyzwań znajdują się kwestie związane z biomechaniką, biogodnością, kosztami, skalowalnością oraz brakiem standaryzacji technologicznej.

Jednym z głównych problemów jest brak powszechnie dostępnych, elastycznych, mechanicznie stabilnych i jednocześnie biogodnych materiałów, które mogłyby być bezpiecznie stosowane w środowisku ludzkiego serca lub naczyń. Modele drukowane z klasycznych tworzyw, takich jak PLA czy ABS, choć wystarczające do celów edukacyjnych i planowania, nie spełniają wymagań dotyczących trwałości i reakcji biologicznej przy kontraktach długoterminowych z tkankami pacjenta [4]. Kolejnym wyzwaniem jest czasochłonny proces segmentacji danych obrazowych i przygotowania modeli do druku, który wymaga zaawansowanego oprogramowania oraz dużego doświadczenia personelu technicznego. W wielu ośrodkach konieczność manualnej obróbki danych oraz braku automatyzacji tych procesów prowadzi do opóźnień i zwiększenia kosztów [10].

W kontekście implantów i struktur biologicznych, wciąż niewystarczająco rozwinięte są metody kontroli mechanicznej i biologicznej zachowania materiałów drukowanych *in vivo*. Modele biodegradowalne muszą nie tylko utrzymać swoją strukturę w warunkach dynamicznych, ale również ulegać kontrolowanej degradacji w przewidywalnym czasie, bez generowania toksycznych produktów rozkładu. Dotyczy to również implantów testowanych z wykorzystaniem

PLLA-TMC-GA - mimo obiecujących wyników w badaniach na zwierzętach, potrzeba dalszych analiz długoterminowych w warunkach klinicznych [8].

W zakresie przyszłych kierunków rozwoju, dynamicznie rośnie zainteresowanie drukiem struktur funkcjonalnych, które nie tylko odtwarzają anatomiczny kształt, ale również mogą przewodzić impulsy elektryczne, przewidywać przepływ krwi czy integrować się z istniejącą tkanką. W tym kontekście istotny jest rozwój drukarek wielomateriałowych oraz bioatramentów zawierających komórki serca i śródbłónka, które mogą posłużyć do tworzenia żywych przeszczepów tkankowych. Dużym wyzwaniem pozostaje również standaryzacja procedur wytwarzania i oceny jakości modeli 3D – zarówno implantów, jak i modeli edukacyjnych. W chwili obecnej brakuje jednolitych wytycznych dotyczących oceny dokładności anatomicznej modeli, kryteriów sterylizacji oraz zgodności z normami biomechanicznymi, co utrudnia ich rutynowe stosowanie w opiece klinicznej [10].

Nie bez znaczenia pozostają również czynniki ekonomiczne. Produkcja jednostkowa, konieczność współpracy z wyspecjalizowanymi laboratoriami, a także brak refundacji lub wycen w systemach ochrony zdrowia mogą ograniczać dostępność technologii druku 3D dla pacjentów [8,4].

ROZWÓJ DRUKU 3D W KARDIOCHIRURGII I CHIRURGII NACZYNIOWEJ – PRZEGLĄD HISTORYCZNY

Technologia druku trójwymiarowego (3D), znana początkowo jako „rapid prototyping”, została opracowana w latach 80. XX wieku i przez pierwsze dekady znajdowała zastosowanie głównie w przemyśle oraz chirurgii szczękowo-twarzowej i ortopedii [6]. Zainteresowanie jej potencjałem w kardiochirurgii i chirurgii naczyniowej zaczęło się rozwijać w momencie, gdy pojawiły się narzędzia umożliwiające przekształcanie danych z badań obrazowych (takich jak tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny) w fizyczne modele anatomiczne [11]. Początkowo wykorzystywano je przede wszystkim do edukacji i planowania zabiegów u dzieci z wrodzonymi wadami serca [11].

Przełomowym zastosowaniem klinicznym była adaptacja druku 3D w chirurgii naczyniowej w kontekście zespołu Marfana. W 2000 r. opracowano pierwsze spersonalizowane zewnętrzne wsparcie dla aorty, zaprojektowane na podstawie obrazowania CT i wydrukowane w technologii 3D. Projekt powstał we współpracy chirurga i pacjenta i zapoczątkował wykorzystanie druku 3D jako narzędzia personalizacji terapii [6]. W kardiochirurgii dziecięcej druk 3D został szybko zaadaptowany jako narzędzie wspomagające planowanie skomplikowanych

operacji, takich jak korekcja tetralogii Fallota, wspólnego pnia tętniczego czy zespołu niedorozwoju lewego serca. Modele te pozwalały chirurgom dokładnie ocenić relacje przestrzenne między jamami serca i naczyniami oraz zaplanować technikę operacyjną, minimalizując ryzyko śródoperacyjnych niespodzianek [11].

Równolegle rozwijały się możliwości techniczne: drukarki stały się dokładniejsze, segmentacja danych obrazowych bardziej zautomatyzowana, a wybór materiałów – szerszy. Drukowane były już nie tylko sztywne modele anatomiczne, ale także struktury elastyczne, umożliwiające symulację rzeczywistego zachowania tkanek [11]. W późniejszych latach druk 3D zaczął być wykorzystywany także w planowaniu zabiegów przezcewnikowych, takich jak przeszkońska implantacja zastawki aortalnej (TAVI). Modele anatomiczne umożliwiały ocenę ryzyka komplikacji oraz dobór odpowiedniego rozmiaru i typu implantu [11].

Kolejnym etapem rozwoju stały się badania nad drukiem funkcjonalnym – obejmującym tworzenie struktur biologicznych z użyciem bioatramentów. Pojawiły się próby wykorzystania biotuszy zawierających komórki sercowe i naczyniowe, co otworzyło drogę do inżynierii tkanek w postaci drukowanych łatek mięśnia sercowego i przewodów naczyniowych [10].

Obecnie druk 3D w kardiochirurgii i chirurgii naczyniowej stanowi nie tylko narzędzie wizualizacji, lecz także integralny element planowania leczenia, kształcenia klinicznego, testowania urządzeń oraz - w perspektywie - wytwarzania implantów biologicznych [6,11].



Rycina 2. Rozwój druku 3D [18]

KRYTERIA KWALIFIKACJI PACJENTÓW DO OPERACJI KARDIOWASKULARNEJ Z WYKORZYSTANIEM MODELI 3D

Rozwój technologii druku 3D w medycynie sercowo-naczyniowej pozwolił na precyzyjne planowanie zabiegów chirurgicznych i przezskórnych, szczególnie u pacjentów z wrodzonymi wadami serca. Warunkiem skutecznego zastosowania tej technologii jest odpowiedni dobór przypadków klinicznych, przy czym kryteria kwalifikacji zależą zarówno od stanu pacjenta, jak i od aspektów technicznych procesu modelowania.

W badaniach klinicznych obejmujących dzieci z wrodzonymi wadami serca wykazano, że do zabiegów z użyciem modeli 3D kwalifikowani byli pacjenci, u których rozpoznano złożoną wadę serca wymagającą leczenia chirurgicznego [2].

Kolejnym warunkiem było posiadanie przez pacjenta aktualnych badań obrazowych - zwłaszcza tomografii komputerowej z kontrastem, wykonanej co najmniej 15 dni przed planowanym zabiegiem. Taki odstęp czasowy jest niezbędny, by zespół techniczny miał możliwość przetworzenia danych DICOM, przeprowadzenia segmentacji oraz przygotowania fizycznego modelu w formacie STL i jego wydruku. Preferencje technologiczne również miały znaczenie. W praktyce częściej wybierano modele typu „blood pool” (obejmujące objętość wypełnioną krwią), które były szybsze i łatwiejsze do wykonania niż bardziej zaawansowane modele „hollow” (przedstawiające ściany struktur). Ograniczenia czasowe i potrzeba zachowania precyzji modelu sprawiały, że nie każdy pacjent z wadą serca mógł być zakwalifikowany do przygotowania modelu 3D.

Dodatkowym kryterium była planowość operacji. Technologia modelowania wymaga kilku do kilkunastu dni przygotowania, dlatego kwalifikowano jedynie pacjentów planowych - przypadki nagłe były z tej procedury wyłączone [2]. Warunkiem koniecznym była także obecność strukturalnych nieprawidłowości pozasercowych, które dodatkowo komplikowały anatomię - np. anomalie naczyniowe, nieprawidłowe położenie żył czy tętnic. W takich przypadkach modelowanie 3D przynosi istotne korzyści diagnostyczne i operacyjne.

Z punktu widzenia etycznego i formalnego wymagane było pisemne poinformowanie o charakterze procedury oraz uzyskanie świadomej zgody na udział w planowaniu leczenia z wykorzystaniem modelu anatomicznego [2].

Podsumowując głównymi kryteriami kwalifikacji pacjentów do operacji kardiowaskularnej z wykorzystaniem modeli 3D są:

1. Rozpoznanie złożonej wady serca wymagającej leczenia chirurgicznego;

2. Posiadanie aktualnych badań obrazowych (przykładowo CT z kontrastem) minimum 15 dni przed planowanym zabiegiem;
3. Planowość operacji;
4. Wybór modelu technologicznego;
5. Obecność strukturalnych nieprawidłowości pozasercowych;
6. Świadoma zgoda pacjenta na udział w badaniu z wykorzystaniem modelu anatomicznego.

WPLYW DRUKU 3D NA WYNIKI KLINICZNE I CZAS OPERACJI

Zastosowanie modeli drukowanych w technologii 3D w kardiochirurgii i chirurgii naczyniowej wprowadziło nową jakość w planowaniu zabiegów i ocenie anatomii pacjentów z wrodzonymi wadami serca i naczyń. Technologia ta przekłada się nie tylko na lepsze zrozumienie struktur anatomicznych, ale również na mierzalne korzyści kliniczne, w tym skrócenie czasu operacji, zmniejszenie liczby powikłań oraz lepszą precyzję działań chirurgicznych. Badania wykazały, że zastosowanie modeli 3D może wpływać na zmianę decyzji terapeutycznej. W metaanalizie obejmującej 21 badań klinicznych wykazano, że u ponad połowy pacjentów (51,8%) modele drukowane 3D doprowadziły do zmiany pierwotnego planu leczenia chirurgicznego. Choć skrócenie czasu operacji o średnio 22-25 minut nie osiągnęło istotności statystycznej [12].

W innych analizach przypadków odnotowano, że trójwymiarowe modele anatomiczne umożliwiły chirurgom wcześniejsze rozpoznanie anomalii anatomicznych, takich jak przemieszczenia naczyń, co bezpośrednio wpłynęło na wybór techniki operacyjnej i ograniczyło ryzyko śródoperacyjnych powikłań [7]. Modele pozwalały również na dokładniejsze dopasowanie rozmiarów przeszczepów i zastawek, co ma znaczenie zarówno dla bezpieczeństwa, jak i długoterminowej skuteczności zabiegu [12].

W kontekście leczenia dzieci z wrodzonymi wadami serca, wykorzystanie modeli 3D przyczyniło się do poprawy jakości życia osób bliskich pacjentów, skrócenia czasu hospitalizacji pooperacyjnej oraz większej pewności zespołów chirurgicznych podczas interwencji. W badaniach porównawczych wykazano, że u dzieci, których leczenie planowano z wykorzystaniem modeli 3D, wystąpiła wyższa skuteczność chirurgiczna i mniejsze ryzyko nieplanowanych powikłań w porównaniu z grupą kontrolną [7].

W niektórych przypadkach wykorzystanie modelu umożliwiło także weryfikację możliwości wykonania procedury przezskórnej zamiast chirurgicznej. Taka

zmiana podejścia, dzięki wcześniejszemu rozpoznaniu warunków anatomicznych, przyczyniła się do mniejszej inwazyjności leczenia i szybszego powrotu pacjentów do zdrowia [7].

Warto zauważyć, że wpływ druku 3D na czas operacji i wyniki kliniczne może zależeć od typu zastosowanego modelu (np. „blood pool” vs „hollow”), stopnia złożoności wady oraz doświadczenia zespołu w interpretacji modeli. Mimo że potrzebne są dalsze, randomizowane badania z większą liczbą pacjentów, obecne dane wskazują na kliniczną wartość tej technologii [12].

ROLA DRUKU 3D W EDUKACJI I KOMUNIKACJI Z PACJENTEM

Technologia druku 3D znajduje coraz szersze zastosowanie nie tylko w planowaniu operacji kardiologicznych, ale również jako narzędzie wspomagające edukację kliniczną i komunikację między zespołem medycznym a pacjentem oraz jego osobami bliskimi. Szczególnie istotne jest to w leczeniu dzieci z wrodzonymi wadami serca, gdzie zrozumienie skomplikowanej anatomii przez opiekunów rodziców i personel medyczny ma bezpośredni wpływ na jakość opieki i podejmowanie decyzji terapeutycznych. W badaniu klinicznym, w którym wykorzystano indywidualnie drukowane modele serca dziecka do komunikacji z osobami bliskimi, wykazano istotną poprawę zrozumienia natury wady serca oraz proponowanego leczenia. Opiekunowie pacjentów, którym pokazano fizyczny model 3D, oceniali swoje zrozumienie stanu zdrowia dziecka jako wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej, która otrzymała wyłącznie tradycyjne wyjaśnienia z użyciem rysunków i badań obrazowych [2].

Dzięki możliwości trzymania w dłoniach realistycznego odwzorowania serca, opiekunowie lepiej pojmowali relacje przestrzenne i stopień złożoności wady, co ułatwiało im podejmowanie świadomych decyzji. Ten efekt został również odzwierciedlony w zwiększonym poziomie satysfakcji z opieki oraz zmniejszonym lęku przed operacją.

Technologia ta przynosi również korzyści w edukacji wewnątrz zespołów klinicznych. Młodzi lekarze, rezydenci i technicy obrazowania uzyskują dzięki modelom 3D realne narzędzie dydaktyczne, które pozwala im uczyć się anatomii patologicznej poprzez dotyk, rotację i wizualną ocenę złożonych układów naczyniowych i sercowych. Modele te odzwierciedlają nie tylko kształt struktur, ale również kontekst przestrzenny, co jest trudne do osiągnięcia na podstawie samych obrazów 2D [16].

Również w kontekście symulacji przedoperacyjnych druk 3D odgrywa istotną rolę w doskonaleniu techniki operacyjnej i przygotowaniu całego zespołu chirurgicznego. Symulacja „na sucho” pozwala zminimalizować niepewność co do anatomii pacjenta i zwiększa precyzję interwencji [2]. W badaniach obserwowano, że wdrożenie modelowania 3D do komunikacji poprawia jakość życia opiekunów dzieci operowanych z powodu wady serca, co wskazuje na wymierną wartość nie tylko kliniczną, ale również psychospołeczną tej technologii [1].

STANDARYZACJA, REGULACJE I BEZPIECZEŃSTWO KLINICZNE MODELI 3D

Mimo dynamicznego rozwoju technologii druku 3D w kardiochirurgii i chirurgii naczyniowej, jej szersze wdrożenie kliniczne wciąż napotyka istotne ograniczenia systemowe. Brakuje jednolitych wytycznych dotyczących produkcji, oceny jakości i bezpieczeństwa modeli anatomicznych, co może wpływać na ich wiarygodność i akceptację w praktyce klinicznej [6].

Jednym z głównych problemów jest niewystarczająca standaryzacja procesu przygotowania modeli 3D, który obejmuje pozyskiwanie danych obrazowych, segmentację, konwersję do formatu STL i drukowanie. Różnice w oprogramowaniu, doświadczeniu operatora oraz jakości danych wejściowych mogą prowadzić do rozbieżności w odwzorowaniu struktur anatomicznych. Brakuje również uzgodnionych metod walidacji dokładności modeli - zarówno pod względem wymiarów, jak i integralności geometrycznej [6,9].

Kwestie bezpieczeństwa są szczególnie istotne w przypadku zastosowań implantacyjnych lub modeli używanych do symulacji zabiegów. Wciąż nie istnieją formalne kryteria określające, kiedy model anatomiczny może zostać uznany za wystarczająco dokładny do wykorzystania w podejmowaniu decyzji klinicznej. Tymczasem różnice rzędu milimetrów mogą mieć istotne znaczenie np. przy planowaniu rekonstrukcji łuku aorty czy implantacji zastawki [4].

Technologie druku 3D wykorzystywane w medycynie często bazują na ogólnodostępnych drukarkach i materiałach, które nie zostały zaprojektowane z myślą o zastosowaniach klinicznych. Brak certyfikacji materiałów do kontaktu z tkankami oraz niejednoznaczny status prawny modeli (czy są wyrobem medycznym?) to kolejne bariery we wdrażaniu tej technologii na szeroką skalę [10,6].

W kontekście bezpieczeństwa biologicznego, szczególne znaczenie mają modele implantacyjne oraz eksperymentalne przeszczepy drukowane z wykorzystaniem biotuszy. Materiały stosowane w bioinżynierii, takie jak polimery

biodegradowalne czy hydrożele z komórkami, muszą spełniać rygorystyczne normy biogodności, a ich zastosowanie wymaga dalszych badań *in vivo* oraz testów toksykologicznych [10]. Dodatkowo, nie ma obecnie jednolitego systemu oceny ryzyka związanego z użyciem modeli 3D w chirurgii sercowo-naczyniowej.

Rekomenduje się, aby instytucje wdrażające tę technologię tworzyły własne protokoły walidacji i jakości, jednak brak uniwersalnych standardów ogranicza możliwość porównań między ośrodkami [4].

Podsumowując, dalszy rozwój druku 3D w medycynie wymaga wprowadzenia formalnych regulacji obejmujących cały cykl życia modelu – od pozyskania danych, przez druk, po zastosowanie kliniczne. Konieczna jest również współpraca interdyscyplinarna między lekarzami, inżynierami i regulatorami w celu zapewnienia bezpieczeństwa i powtarzalności tej technologii.

WNIOSKI

Zastosowanie technologii druku trójwymiarowego (3D) w kardiologii i chirurgii naczyniowej wyznacza nowy kierunek w leczeniu wrodzonych wad serca i naczyń. Rozwój tej technologii umożliwił tworzenie realistycznych, spersonalizowanych modeli anatomicznych opartych na danych z tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego. Dzięki temu możliwe stało się bardziej precyzyjne planowanie zabiegów, ocena struktur przestrzennych serca i naczyń, przewidywanie trudności technicznych oraz minimalizacja ryzyka śródoperacyjnych komplikacji [6,2].

Modele 3D pozwalają na fizyczne odwzorowanie anatomii konkretnego pacjenta, co ma szczególne znaczenie w przypadku skomplikowanych wad wrodzonych, takich jak tetralogia Fallota, wspólny pień tętniczy, zespół niedorozwoju lewego serca czy podwójne ujście prawej komory. W takich sytuacjach standardowe obrazowanie 2D nie jest wystarczające do pełnego zrozumienia topografii zmian patologicznych. Modele pozwalają na lepsze zobrazowanie relacji między jamami serca i naczyniami, co przekłada się na trafniejszy dobór techniki operacyjnej [13,1]. Wpływ druku 3D na przebieg i efektywność leczenia został również potwierdzony w badaniach klinicznych. Zastosowanie modeli anatomicznych w procesie przygotowania do zabiegu koreluje ze skróceniem czasu operacji, ograniczeniem liczby powikłań oraz zwiększeniem precyzji działania. Co istotne, w ponad połowie analizowanych przypadków druk 3D doprowadził do zmiany pierwotnego planu leczenia, co świadczy o jego dużym potencjale w poprawie jakości decyzji klinicznych [12,7].

Technologia ta znajduje także szerokie zastosowanie w edukacji i komunikacji z pacjentem. Dzięki trójwymiarowym modelom opiekunowie dzieci z wrodzonymi wadami serca zyskują możliwość zobaczenia, dotknięcia i zrozumienia problemu anatomicznego, z którym zmagają się ich dziecko. Wpływa to pozytywnie na poziom zrozumienia leczenia, zmniejsza lęk przed operacją i poprawia współpracę z zespołem medycznym. Jednocześnie modele te służą jako narzędzie dydaktyczne dla studentów i rezydentów, pozwalając na praktyczną naukę anatomii oraz planowanie procedur chirurgicznych bez ryzyka dla pacjenta [2,14]. W chirurgii naczyniowej druk 3D wspomaga przygotowanie do zabiegów przeszłonowych i hybrydowych, takich jak implantacja zastawek, angioplastyka czy stentowanie łuku aorty. Modele naczyniowe umożliwiają ocenę światła naczynia, testowanie rozmiarów implantów, przewidywanie miejsc nacisku i ryzyka przemieszczeń. Pozwala to nie tylko na indywidualizację leczenia, ale również na zmniejszenie liczby nieplanowanych reintencji i powikłań [8].

Dynamiczny rozwój biomateriałów wykorzystywanych w druku 3D otwiera nowe możliwości w zakresie bioinżynierii. Biodegradowalne polimery, takie jak PLLA-TMC-GA, wykazują wysoką biokompatybilność i bezpieczeństwo biologiczne, co czyni je obiecującymi materiałami do produkcji implantów takich jak okludery czy grafty naczyniowe. Z kolei bioatramenty – materiały zawierające komórki serca i śródbłónka – pozwalają na drukowanie funkcjonalnych struktur przypominających tkanki żywe, co stanowi realną perspektywę dla druku biologicznego zintegrowanego z ciałem pacjenta [10,15]. Pomimo rosnącego zainteresowania klinicznego, druk 3D nadal napotyka istotne bariery w powszechnym zastosowaniu. Należy do nich brak jednolitych standardów segmentacji danych, walidacji dokładności modeli, norm bezpieczeństwa materiałów oraz odpowiednich certyfikacji. Proces przygotowania modelu jest czasochłonny i kosztowny, co ogranicza jego dostępność w wielu ośrodkach. Dodatkowo, brak refundacji i ujęcia w systemach rozliczeń medycznych utrudnia wdrażanie tej technologii w szerszym zakresie [4,16].

Jednak przyszłość tej technologii pozostaje niezwykle obiecująca. Postępująca miniaturyzacja drukarek, rozwój drukarek wielomateriałowych, automatyzacja segmentacji dzięki sztucznej inteligencji oraz coraz większa dostępność biodegradowalnych materiałów tworzą warunki do tego, aby druk 3D stał się nieodłącznym elementem nowoczesnej medycyny. Zintegrowanie tej technologii z analizami przepływów CFD, planowaniem komputerowym i biotechnologią może znacząco poszerzyć jej zastosowania w najbliższych latach [15,11]. Druk 3D w kardiochirurgii i chirurgii naczyniowej nie jest już jedynie narzędziem edukacyjnym -

staje się integralną częścią nowoczesnej opieki klinicznej. Oferując precyzję, personalizację i bezpieczeństwo, technologia ta wpisuje się w paradygmat medycyny spersonalizowanej i interdyscyplinarnej, zapewniając nową jakość leczenia pacjentów z wadami serca i naczyń.

REFERENCJE

1. Siallagan D, Loke YH, Olivieri L, et al. Virtual surgical planning, flow simulation and 3D electrospinning of patient-specific grafts to optimize Fontan hemodynamics. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(4):1734–1742. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.11.068.
2. Akça Sümengen A, İsmailoğlu AV, İsmailoğlu P, et al. The effect of 3D modeling on family quality of life, surgical success, and patient outcomes in congenital heart diseases: objectives and design of a randomized controlled trial. *Turk J Pediatr.* 2024;66(2):237–250. doi:10.24953/turkjpediatr.2024.4574.
3. Torregrossa G, Amabile A. The Gutenberg Revolution in Cardiovascular Medicine: Personalized 3D Printing in Planning Aortic Valve Surgery. *JACC Case Rep.* 2020;2(8):1141–1142. doi:10.1016/j.jaccas.2020.05.033.
4. Vukicevic M, Filippini S, Little SH. Patient-specific modeling for structural heart intervention: role of 3D printing today and tomorrow. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2020;16(2):130–137.
5. Hadeed K, Acar P, Dulac Y, et al. Cardiac 3D printing for better understanding of congenital heart disease. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111(1):1–4
6. Treasure T, Golesworthy T, Pepper J. Practical clinical applications of 3-D printing in cardiovascular surgery. *J Thorac Dis.* 2017;9(9):2792–2797.
7. Chen N, Zhu K, Zhang H, Sun X, Wang C. Three-dimensional printing guided precise surgery for right-sided aortic arch associated with Kommerell's diverticulum. *J Thorac Dis.* 2017;9(6):1639–1643.
8. Sun Y, Zhang X, Li W, et al. 3D printing and biocompatibility study of a new biodegradable occluder for cardiac defect. *J Cardiol.* 2019;74(2):182–188.

9. Jędrzejek M, Kozłowski M, Peszek-Przybyła E, et al. Mitral paravalvular leak 3D printing from 3D-transesophageal echocardiography. *Anatol J Cardiol.* 2023;27
10. Wang Z, Wang L, Li T, et al. 3D bioprinting in cardiac tissue engineering. *Theranostics.* 2021;11(16):7948–7969.
11. Yoo SJ, Spray TL, Austin EH, et al. Hands-on surgical training of congenital heart surgery using 3-dimensional point models. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(6):1530–1539.
12. Yahiro DS, Cruz MP, Ribeiro BFC, et al. Impact of 3D printing on cardiac surgery in congenital heart diseases: a systematic review and meta-analysis *Arq Bras Cardiol.* 2025;121(12):e20240430.
13. Jaworski R, Haponiuk I, Chojnicki M, et al. Three-dimensional printing technology supports surgery planning in patients with complex congenital heart defects. *Kardiol Pol.* 2017;75(2):185.
14. Lee CH, Sing SL, Lam YC, et al. Extracellular Vesicles for Clinical Diagnostics: From Bulk Measurements to Single-Vesicle Analysis. *Biomolecules.* 2022;12(11):1548.
15. Shao Y, Wang Z, Wang L, et al. Long-term follow up and comparison between conservative and interventional therapy in postoperative bronchopleural fistula—a cohort study. *J Thorac Dis.* 2021;13(9):5317–5330.
16. Liang X, Liu Y, Liu Z, et al. *J Thorac Dis.* 2017;9(9):2704–2712.
17. rycina 1, Schemat opracowany przez autora. © Aleksandra Achteлик, 2025
18. rycina 2, Schemat opracowany przez autora. © Aleksandra Achteлик, 2025

PRZEŁOMOWE OSIĄGNIĘCIA W INŻYNIERII TKANKOWEJ PROTEZ ZASTAWKOWYCH SERCA

**Tomasz Głowniak, Maja Butrym, Maciej Białek
, Julia Strzelczyk, Natalia Cabak**

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

Abstrakt: Wraz z postępem technologii biomedycznych i coraz lepszym zrozumieniem patofizjologii chorób zastawkowych serca, pojawiła się potrzeba opracowania nowej generacji protez zastawkowych, które nie tylko zapewniają odpowiednią funkcjonalność, lecz także integrują się biologicznie z organizmem pacjenta. W szczególności dotyczy to populacji pediatrycznej, w której obecnie dostępne zastawki – zarówno mechaniczne, jak i biologiczne – wiążą się z licznymi ograniczeniami. Do głównych problemów należą brak zdolności wzrostu wraz z dzieckiem oraz konieczność kolejnych operacji w miarę powiększania się struktur serca. W odpowiedzi na te potrzeby, w ostatnich dekadach intensywnie rozwijany jest koncept tkanek inżynieryjnych zastawek serca (ang. *tissue-engineered heart valves*, TEHV). Celem tych prac jest stworzenie zastawki o właściwościach mechanicznych porównywalnych z naturalną, która będzie jednocześnie zdolna do przebudowy, regeneracji oraz wzrostu w warunkach biologicznych gospodarza.

Słowa kluczowe: wady zastawkowe serca, wady wrodzone serca, inżynieria tkankowa, żywe protezy zastawek serca

Abstract: With the advancement of biomedical technologies and an improved understanding of the pathophysiology of valvular heart diseases, there has emerged a need to develop a new generation of heart valve prostheses that not only provide adequate functionality but also biologically integrate with the patient's body. This need is particularly critical in the pediatric population, where currently available valves – both mechanical and biological – are associated with numerous limitations. The major challenges include the inability to grow with the child and the necessity for repeated surgeries as the heart structures enlarge. In response to these challenges, the concept of tissue-engineered heart valves (TEHV) has been intensively developed over the past decades. The aim of this research is to create a valve with mechanical properties comparable to those of a native valve, while also possessing the ability to remodel, regenerate, and grow within the host's biological environment.

Keywords: valvular heart disease, congenital heart defects, tissue engineering, living heart valve prostheses

WPROWADZENIE

Wady zastawkowe serca (ang. *valvular heart disease* – VHD) stanowią istotny problem kliniczny na całym świecie, dotykając osoby w różnym wieku i o różnym pochodzeniu. W krajach uprzemysłowionych główną przyczyną zwyrodnieniowych wad zastawkowych jest starzenie się populacji, podczas gdy w krajach rozwijających się dominują choroby reumatyczne serca, prowadząc do wzrostu śmiertelności i zachorowalności. W populacji pediatrycznej wady zastawkowe obejmują zarówno wady wrodzone, jak i rzadziej występujące w tym wieku wady nabyte. Choć wady te powszechnie kojarzone są z procesami degeneracyjnymi u dorosłych, w dzieciństwie mogą być wynikiem zaburzeń embriogenezy serca, infekcji, zapalnych uszkodzeń aparatu zastawkowego lub mogą występować w przebiegu innych chorób układowych [1, 2].

Pomimo znacznych postępów w diagnostyce i leczeniu chorób serca, nie istnieją klinicznie skuteczne metody biologiczne diagnostyki wad zastawkowych ani strategię farmakologiczną umożliwiającą ich naprawę. Obecnie jedyną opcją leczenia jest wymiana uszkodzonej zastawki na protezę, jednak brak zdolności tych urządzeń do wzrostu i biologicznej adaptacji wymaga wielokrotnych operacji zmiany rozmiaru oraz długotrwałego leczenia przeciwwkrzepliwego, co stanowi szczególne wyzwanie w przypadku dzieci [3].

Rozwój inżynierii tkankowej stanowi przełomową szansę w leczeniu wad zastawkowych serca, umożliwiając stworzenie żywej, funkcjonalnej zastawki, która nie tylko spełnia wymagania biomechaniczne, ale także ma zdolność do wzrostu i pełnej biologicznej integracji z organizmem pacjenta. W ciągu ostatnich dwóch dekad bioinżynieria tkankowa zastawek serca poczyniła znaczny postęp, stając się jednym z kluczowych obszarów badań w dziedzinie kardiologii i kardiochirurgii. Osiągnięcia te stanowią odpowiedź na rosnącą potrzebę opracowania alternatywnych metod leczenia wad zastawkowych, szczególnie w kontekście pacjentów pediatrycznych oraz młodych dorosłych, u których tradycyjne metody leczenia, takie jak wszczepienie zastawek mechanicznych lub bioprotez, wiążą się z licznymi wyzwaniami. Celem inżynierii tkankowej jest stworzenie żywych zastawek, które nie tylko spełniają wymagania biomechaniczne i hemodynamiczne, ale także wykazują zdolność do wzrostu i adaptacji do zmieniających się warunków anatomicznych i fizjologicznych pacjenta. Technologie takie jak dezellularizacja, elektrospinning, bioprinting 3D oraz inżynieria *in vivo* otwierają nowe możliwości w leczeniu wad zastawkowych, oferując potencjalne rozwiązania

w postaci zindywidualizowanych, biologicznie integrowanych protez, które mogą stanowić długoterminową alternatywę dla tradycyjnych metod leczenia [3, 4].

ANATOMIA I FIZJOLOGIA ZASTAWEK SERCA

Serce jest wysoce zorganizowanym narządem, a jego zastawki (struktury zbudowane z tkanki łącznej), będące integralnym elementem wsierdza, pełnią kluczową funkcję w zapewnieniu jednokierunkowego przepływu krwi. Ich rozwój jest determinowany przez złożone interakcje pomiędzy różnymi populacjami komórek serca oraz działanie sił hemodynamicznych, które modulują ich morfogenezę i dojrzewanie strukturalne. Zastawki przedsionkowo-komorowe oraz półksiężycowate odpowiadają za regulację przepływu krwi w sercu. W fazie skurczu komór zastawki półksiężycowate otwierają się, umożliwiając wyrzut krwi do krążenia płucnego i systemowego, natomiast zamknięcie zastawek przedsionkowo-komorowych zapobiega cofaniu się krwi do przedsionków. W fazie rozkurczu komór otwarte zastawki przedsionkowo-komorowe umożliwiają napływ krwi do komór, a zamknięcie zastawek półksiężycowatych uniemożliwia jej cofanie się do jam serca.

Wyróżnia się cztery zastawki serca. Zastawka trójdzielna, czyli zastawka przedsionkowo-komorowa prawa, znajduje się między prawym przedsionkiem a prawą komorą. Zastawka mitralna, zwana także dwudzielną (ze względu na to, że jako jedyna posiada dwa, a nie trzy płatki w swojej budowie), to zastawka przedsionkowo-komorowa lewa, umiejscowiona między lewym przedsionkiem a lewą komorą. Zastawka pnia płucnego, należąca do zastawek półksiężycowatych, zlokalizowana jest w ujściu pnia płucnego i odpowiada za regulację przepływu krwi z prawej komory do krążenia płucnego. Zastawka aortalna, również półksiężycowata, znajduje się w ujściu aorty i kontroluje przepływ krwi z lewej komory do krążenia systemowego. W przeciwieństwie do zastawek półksiężycowatych, zastawki przedsionkowo-komorowe są połączone z mięśniami brodawkowatymi komór za pomocą strun ścięgniastych, które stabilizują płatki zastawkowe, zapobiegając ich wypadaniu i zapewniając prawidłową funkcję hemodynamiczną [5, 6, 7].

ETIOLOGIA NABYTYCH WAD ZASTAWKOWYCH SERCA

Wśród wad zastawkowych serca rozróżnia się te o podłożu wrodzonym oraz nabyte. W obrębie wad nabytych wyróżnia się te o etiologii zwyrodnieniowej,

poinfekcyjnej – w tym choroby reumatycznej – a także te, które rozwijają się w wyniku przewlekłych schorzeń sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze czy miażdżyca.

Patofizjologia zwyrodnieniowych wad zastawek serca obejmuje zmiany komórkowe i molekularne, które prowadzą do degeneracji struktury zastawek, wapnienia oraz apoptozy komórek. Proces wapnienia, związany z transformacją komórek zastawek w kierunku osteogennego fenotypu, ma kluczowe znaczenie w rozwoju tej patologii. Przejście komórek śródbłonna w komórki mezenchymalne (EndMT) wpływa na procesy remodelowania tkanki zastawkowej. Komórki VICs, wykazujące ekspresję genów związanych z tworzeniem kości, takich jak osteokalcyna i BSP, sprzyjają odkładaniu się soli wapnia w obrębie zastawek. Zwyrodnieniowe zmiany najczęściej dotyczą zastawki aortalnej, prowadząc do jej stenozы. W krajach uprzemysłowionych obserwuje się wzrost częstości występowania tych wad, szczególnie wśród osób starszych [1, 8].

Choroba reumatyczna serca (ang. *rheumatic heart disease* - RHD), niegdyś główna przyczyna nabytych wad zastawkowych, pozostaje problemem zdrowia publicznego w krajach o niskim i średnim dochodzie. RHD wynika z gorączki reumatycznej wywołanej infekcją paciorkowcem grupy A, a jej efektem są trwałe zmiany w zastawkach serca, w tym najczęściej stenoza mitralna. Mimo że choroba reumatyczna serca jest schorzeniem, którego występowaniu można skutecznie zapobiegać, nadal odpowiada za około 300 tysięcy zgonów na świecie rocznie, co wynika głównie z ograniczonego dostępu do kompleksowej opieki medycznej oraz skutecznych programów profilaktycznych [9].

NABYTE WADY ZASTAWKOWE

Wady zastawkowe serca najczęściej manifestują się jako zwężenie (stenoza), prowadzące do utrudnionego przepływu krwi lub jako niedomykalność, skutkująca jej wstecznym przepływem przez zastawkę (regurgitacją). Zmiany te mają swoje odzwierciedlenie w obrazie histopatologicznym – dochodzi do zaburzeń struktury zastawki, zwłaszcza w zakresie składu macierzy pozakomórkowej (ang. *Extracellular matrix* – ECM). Mimo że mogą dotyczyć każdej z czterech zastawek serca, najczęściej są to wady zastawki aortalnej i mitralnej [5].

Stenoza zastawki aortalnej jest najczęstszą patologią zastawkową w krajach rozwiniętych, dotykającą 9 milionów osób na całym świecie. Częstość występowania tego schorzenia rośnie wraz ze starzeniem się populacji oraz obecnością czynników ryzyka np. miażdżycy. Występowanie niedomykalności zastawki

aortalnej, związanej z nadciśnieniem rozkurczowym również wykazuje tendencję wzrostową w krajach rozwiniętych. Niedomykalność zastawki mitralnej dotyczy globalnie 24 milionów osób, z dużą zmiennością w krajach w związku z różnicami w stopniu rozwoju cywilizacyjnego. Pierwotna niedomykalność mitralna zwykle wynika ze zmian degeneracyjnych płatków zastawki o typie wypadania (ang. *mitral valve prolapse* – MVP), natomiast forma wtórna jest następstwem remodelingu lewej komory w przebiegu kardiomiopatii i niewydolności serca - stanowi ona 65% przypadków. Niedomykalność zastawki trójdzielnej coraz częściej występuje w krajach rozwiniętych, głównie w wyniku zwiększenia częstości wszczepiania stymulatorów serca. Zapalenie wsierdza także staje się coraz powszechniejsze, głównie na skutek starzenia się populacji i częstszego przeprowadzania przezcewnikowych procedur wymiany zastawek, które częściej ulegają infekcjom niż zastawki biologiczne i mechaniczne implantowane w sposób tradycyjny [10].

Zwężenie lub niedomykalność zastawki płucnej najczęściej stanowią element złożonych wad wrodzonych, takich jak tetralogia Fallota, natomiast jako izolowane wady występują rzadko u osób dorosłych [11].

Choroby zastawki aortalnej odpowiadają za większość zgonów związanych z wadami zastawkowymi serca i są typowe dla osób w podeszłym wieku oraz tych z przewlekłą chorobą sercowo-naczyniową. Z kolei gorączka reumatyczna, o podłożu infekcyjnym, dotyczy głównie populacji z ograniczonym dostępem do opieki medycznej. Infekcyjne zapalenie wsierdza, mimo podobnej etiologii, częściej występuje u osób starszych w krajach rozwiniętych [10].

WRODZONE WADY ZASTAWKOWE

Wady serca są najczęściej występującym typem wad wrodzonych, stwierdzanym u około 1% noworodków i wiążą się z istotną zachorowalnością na wtórne schorzenia sercowo-naczyniowe (m. in. niewydolność serca) oraz śmiertelnością okołoporodową. Do najistotniejszych czynników ryzyka ze strony matki należy cukrzyca, która zwiększa ryzyko wad rozwojowych 2–3-krotnie w porównaniu do populacji zdrowych matek. Ryzyko to koreluje z poziomem hemoglobiny glikowanej – im wyższy, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia wad wrodzonych, w tym strukturalnych wad serca wynikających z zaburzeń embriogenezy. Inne choroby matczyne zwiększające ryzyko wad serca płodu to schorzenia autoimmunologiczne z obecnością przeciwciał anti-Ro i anti-La, takie jak zespół Sjögrena czy toczeń rumieniowaty układowy [12].

Dwupłatkowa zastawka aortalna (ang. *bicuspid aortic valve* – BAV) stanowi najczęstszą wrodzoną wadę serca, występującą u około 1% populacji. U części pacjentów przebiega bezobjawowo, przy zachowanej prawidłowej funkcji zastawki, jednak z czasem może prowadzić do istotnych powikłań, takich jak niedomykalność lub stenoza aortalna wtórna do zwapnienia dystroficznego, infekcyjne zapalenie wsierdza, tętniakowate poszerzenie aorty wstępującej, rozwarstwienie aorty, a nawet nagły zgon sercowy [13]. Ze względu na udokumentowane podłoże genetyczne BAV, aktualne wytyczne (AHA/ACC 2022) zalecają wykonywanie badań przesiewowych u krewnych pierwszego stopnia [14]. Wskazaniem do chirurgicznej interwencji obejmującej wymianę zastawki aortalnej i/lub aorty wstępującej (zabieg Bentalla) jest osiągnięcie przez aortę średnicy $\geq 4,5$ cm. Co istotne, ryzyko operacyjne tej procedury u pacjentów z BAV jest porównywalne z izolowaną wymianą zastawki aortalnej [13].

Wrodzona stenoza zastawki aortalnej (ang. *aortic valve stenosis* – AVS) może występować jako wada izolowana lub jako powikłanie nierozpoznanej BAV. Jej patofizjologia u dzieci różni się od postaci zwyrodnieniowej u dorosłych i nie jest w pełni poznana. Natomiast w populacji pediatrycznej większą rolę odgrywają defekty rozwojowe niż czynniki środowiskowe i epigenetyczne [15].

W przypadku sinicznych wad wrodzonych serca, takich jak tetralogia Fallota, w odległej perspektywie niemal wszyscy pacjenci wymagają wymiany zastawki płucnej (ang. *pulmonary valve replacement* – PVR). W innych wadach z tej samej grupy – m.in. wspólnym pniu tętniczym, przełożeniu wielkich pni tętniczych współistniejącym z ubytkiem przegrody międzykomorowej i zwężeniem drogi odpływu prawej komory, czy w dwuuściowej prawej komorze rekonstrukcja drogi odpływu prawej komory wymaga wszczepienia konduitu pomiędzy prawą komorą a tętnicą płucną. W przypadku stosowania konduitu w leczeniu wad serca, możliwe opcje obejmują homografty, biologiczne protezy zastawkowe wykonane z tkanek świńskich lub bydlęcych (np. Contegra®) lub syntetyczne grafty bez zastawki. Warto jednak zaznaczyć, że proces zużywania się tych protez zastawkowych jest nieunikniony, co sprawia, że pacjenci będą musieli być poddani wielokrotnym reoperacjom w trakcie życia. Każda kolejna interwencja wiąże się z coraz wyższym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych [16].

WSKAZANIA DO OPERACYJNEJ WYMIANY ZASTAWEK

Zgodnie z zaleceniami ESC/EACTS 2021 (tabela 1.) decyzja o leczeniu operacyjnym lub przezecwnikowym wad zastawkowych powinna uwzględniać

stopień zaawansowania wady, obecność objawów klinicznych, funkcję lewej komory oraz ryzyko okołoperacyjne [1].

Tabela 1. Przedstawia zalecenia klasy I dotyczące interwencyjnego leczenia wad zastawkowych serca [1].

Wada zastawkowa serca	Wskazanie do interwencji
Niedomykalność aortalna	istotne poszerzenie aorty wstępującej objawy u chorego chorzy bezobjawowi z LVEF $\leq 50\%$ lub LVESD > 50 mm
Stenoza aortalna	objawy u chorego chorzy bezobjawowi, u których udokumentowano objawy podczas próby wysiłkowej chorzy bezobjawowi z LVEF $< 55\%$ lub utrzymującym się spadkiem BP (> 20 mm Hg) podczas próby wysiłkowej
Niedomykalność mitralna	chorzy bezobjawowi z LVESD ≥ 40 mm i/lub LVEF $\leq 60\%$ migotanie przedsionków i/lub nadciśnienie płucne pacjenci z wtórną niedomykalnością mitralną poddawani CABG lub innej operacji serca
Stenoza mitralna	chorzy z istotną klinicznie reumatyczną stenozą mitralną (MVA $\leq 1,5$ cm ²) chorzy objawowi, którzy nie są kandydatami do wykonania przeszłokórnej komisurotomii mitralnej
Niedomykalność trójdzielna	chorzy poddawani operacji zastawki lewej połowy serca ciężka objawowa niedomykalność lub stenoza trójdzielna
Stenoza trójdzielna	

METODY ZABIEGOWE

W leczeniu operacyjnym wad zastawkowych serca stosuje się różne metody, które zależą od rodzaju wady oraz ogólnego stanu pacjenta. W przypadku zwężenia zastawki aortalnej, najczęściej stosowaną metodą jest chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej (ang. *surgical aortic valve replacement* – SAVR), która polega na usunięciu płatków uszkodzonej zastawki i zastąpieniu jej nową, sztuczną zastawką (biologiczną lub mechaniczną). Zabieg ten przeprowadza się przez sternotomię pośrodkową z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego. Można też zastosować minimalnie inwazyjną wymianę zastawki aortalnej (ang. *minimally invasive aortic valve replacement* – MiAVR), którą wykonuje się przez torakotomię prawostronną. Zastosowanie metod takich jak prawa przednia torakotomia (ang. *right anterior*

thoracotomy – RAT) lub górna hemisternotomia (ang. *Upper hemisternotomy* – UHS) staje się coraz bardziej popularne w operacjach o minimalnej inwazyjności. Alternatywnie, w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem operacyjnym, wykonuje się przezcewnikową implantację zastawki aortalnej (ang. *transcatheter aortic valve implantation* – TAVI), co umożliwia wymianę zastawki bez konieczności przeprowadzania klasycznej operacji chirurgicznej. W przypadku niedomykalności zastawki mitralnej, leczenie operacyjne polega na rekonstrukcji zastawki, jeśli jest to możliwe lub jej wymianie na protezę zastawkową w przypadkach, w których rekonstrukcja nie jest skuteczna. Dodatkowo, w przypadku ciężkiej stenozы mitralnej przeprowadza się plastykę balonową zastawki mitralnej, jeśli inne metody interwencji są przeciwwskazane. W przypadku niedomykalności zastawki trójdzielnej, operacja polega na rekonstrukcji lub wymianie zastawki trójdzielnej, szczególnie u pacjentów wymagających jednoczesnej korekcji innych wad serca. Każda z metod jest dobierana indywidualnie do potrzeb pacjenta, uwzględniając stopień zaawansowania wady, ryzyko operacyjne oraz stan kliniczny [1, 17, 18].

RODZAJE SZTUCZNYCH ZASTAWEK

Protezy mechaniczne, mimo swojej wysokiej trwałości i wieloletniej funkcjonalności, wymagają od pacjenta dożywotniego przyjmowania leczenia przeciwwskrzepowego, co wiąże się z istotnym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwotocznych. Szacunkowa długoletnia przeżywalność (>10 lat) pacjentów dorosłych z wszczepionymi mechanicznymi zastawkami serca wynosi około 60–70% [24]. W odpowiedzi na te ograniczenia, współczesne technologie dążą do poprawy biogodności materiałów oraz optymalizacji przepływu krwi przez zastawkę w celu ograniczenia ryzyka zakrzepicy [3].

Typowa konstrukcja mechanicznych protez zastawkowych opiera się na mechanizmie dysku odchylanego (ang. *tilting-disk*), w którym jeden lub dwa sztywne płatki (okludery) są osadzone na zawiasach i poruszają się zgodnie z gradientem ciśnień między jamami serca. Okludery te wytwarzane są najczęściej z monolitycznego węgla pirolitycznego lub z grafitowego rdzenia pokrytego jego warstwą. Materiał ten odznacza się wyjątkową odpornością na ścieranie, korozję i zmęczenie mechaniczne, co czyni go optymalnym tworzywem do długoterminowego kontaktu z krwią. Dzięki tym właściwościom, zastawki mechaniczne wykazują znakomitą trwałość i mogą funkcjonować bez istotnej degradacji strukturalnej nawet przez kilkadziesiąt lat [19].

Bioprotezy, wykonane z materiałów pozyskiwanych z tkanek świńskich lub wołowych, oferują lepszą hemodynamikę niż zastawki mechaniczne, ale ich trwałość jest ograniczona do 10-20 lat, a degeneracja może wystąpić szybciej u młodszych pacjentów. Bioprotezy z tego względu nie są zalecane u dzieci. Alternatywnie, procedura Rossa, polegająca na zastąpieniu uszkodzonej zastawki aortalnej własną zastawką płucną pacjenta, daje lepsze wyniki przeżycia w pierwszej dekadzie, eliminując konieczność terapii przeciwzakrzepowej. Niemniej jednak, procedura ta wiąże się z koniecznością wymiany zastawki płucnej na protezę, a jej efektywność jest kwestionowana, szczególnie u dzieci, z powodu ryzyka nieprawidłowego wzrostu i funkcjonowania zastawki płucnej [3]. Metaanalizy potwierdzają, że zastawki mechaniczne niosą istotnie większe ryzyko krwawień, zaś bioprotezy – większe ryzyko reoperacji [25].

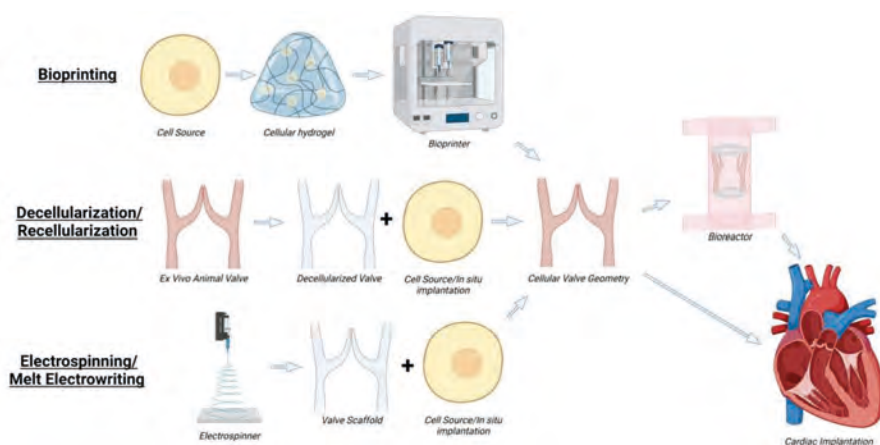
Polimerowe zastawki to nowoczesne protezy wykonane z elastycznych, biokompatybilnych materiałów syntetycznych. Wybór odpowiedniego tworzywa bądź ich kompozycji ma kluczowy wpływ na hemodynamikę i trombogenność. Polimery syntetyczne takie jak polieteroeteroketon (PEEK) czy poliuretan (PU) cechują się wysoką trwałością i mają zastosowanie w konstrukcjach wspierających zastawkę (PEEK) oraz płatkach zastawki (PU). Ich właściwości mechaniczne można dostosować do cech natywnych tkanek zastawkowych. Łączą one zalety zastawek mechanicznych i biologicznych - potencjalnie cechują się większą trwałością niż biologiczne i nie wymagają długoterminowego stosowania leków antykoagulacyjnych, jak mechaniczne. Dzięki odpowiedniej geometrii umożliwiają fizjologiczny przepływ krwi, ograniczając ryzyko zakrzepicy. Choć ich zastosowanie kliniczne pozostaje ograniczone, obecnie głównie w systemach mechanicznego wspomagania krążenia np. LVAD (ang. *Left Ventricular Assist Device*), stanowią obiecującą alternatywę w leczeniu wad zastawkowych.

Pomimo że zastawki mechaniczne i biologiczne pozostają obecnie standardem terapeutycznym w kardiochirurgii, żadna z tych opcji nie jest rozwiązaniem idealnym, ze względu na istotne ograniczenia funkcjonalne i kliniczne [19].

ŻYWE PROTEZY ZASTAWKOWE

Zastawki serca wytwarzane metodami inżynierii tkankowej (ang. *tissue-engineered heart valves* – TEHV) stanowią szczególnie obiecującą opcję terapeutyczną w populacji pediatrycznej, w której dynamiczny rozwój organizmu wymaga zastosowania protez zdolnych do wzrostu i przebudowy biologicznej. Wymogi stawiane TEHV wykraczają poza standardowe kryteria dla rusztowań

tkankowych – takie jak biodegradowalność, biokompatybilność oraz brak właściwości immunogennych i obejmują również konieczność zapewnienia właściwego profilu hemodynamicznego, odporności na trombogenezę, pełnej drożności oraz odpowiedniej dynamiki otwierania i zamykania płatków aparatu zastawkowego. Powinny odwzorowywać anatomię natywnej zastawki oraz sprzyjać infiltracji komórkowej, różnicowaniu i integracji z tkankami biorcy. Wytwarzane są z zastosowaniem takich technik jak usuwanie komórek (ang. *decellularization*), elektroprzędzenie, formowanie, szycie oraz druk 3D – często w ramach strategii hybrydowych (rycina 1.) [3].



Rycina 1. Schematy metod wytwarzania TEHV [27].

Zastawki serca są skomplikowaną strukturą dynamiczną, której funkcjonowanie zależy od odpowiedniego zestrojenia jej budowy i mechaniki. Składają się one głównie z dwóch typów komórek: śródbłonkowych (ang. *valvular endothelial cells* – VEC), pokrywających powierzchnię płatków, oraz komórek śródmiąższowych (ang. *valvular interstitial cells* – VIC), które odpowiadają za syntezę i przebudowę macierzy pozakomórkowej (ang. *extracellular matrix* – ECM). Komórki VIC w odpowiedzi na uszkodzenia wykazują fenotyp miofibroblastyczny, co sprzyja regeneracji tkanek, a komórki VEC są kluczowe dla utrzymania homeostazy, regulując procesy zapalne i krzepnięcia.

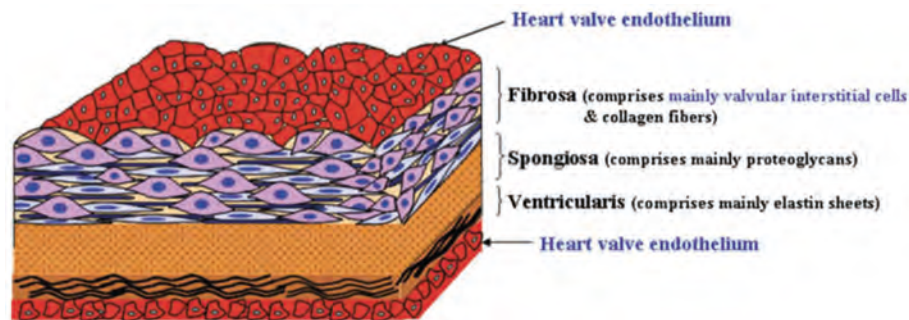
Tworzenie i regeneracja zastawek serca w organizmach żywych jest złożonym procesem, który zależy od mechanizmów biologicznych oraz odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Biokompatybilność materiału oraz jego zdolność do interakcji z układem immunologicznym są kluczowe, aby wspierać odpowiednią

regenerację tkanki zastawki. Odpowiednio zaprojektowane rusztowania mogą stymulować regeneracyjny fenotyp makrofagów, wspomagając tworzenie nowej tkanki, co jest kluczowe dla poprawnej funkcji implantu. Właściwości mechaniczne, takie jak geometria, mikroarchitektura czy skład materiału rusztowania, mają wpływ na odpowiedź zapalną, która determinuje sukces regeneracji.

Hybrydowe rusztowania, łączące różne materiały, mogą w przyszłości pełnić rolę strukturalnego wsparcia, które umożliwi komórkom wytwarzanie odpowiednich struktur ECM. Projektowanie takich rusztowań musi uwzględniać zarówno mechaniczne właściwości naturalnych zastawek, jak i zdolność adaptacji do zmieniających się warunków hemodynamicznych w organizmach pacjentów. Zastawki serca to dynamiczne struktury, które w trakcie każdego cyklu pracy serca podlegają różnym rodzajom naprężeń, takim jak zginanie, rozciąganie i ściskanie. Dlatego protezy zastawkowe muszą charakteryzować się odpornością na te intensywne cykle obciążeń.

Proces projektowania biokompatybilnych protez zastawkowych tkankowych (TEHV) opiera się na zrozumieniu anatomii i biomechaniki natywnych zastawek serca. Rusztowanie TEHV musi naśladować naturalną strukturę zastawek, w tym ich trójwarstwową budowę: fibrosę, spongiosę i warstwę komorową, które odpowiadają za mechaniczne właściwości tkanek zastawkowych (rycina 2.). Fibrosa, pełniąca rolę warstwy nośnej, jest kluczowa w przenoszeniu obciążeń mechanicznych, co ma ogromne znaczenie w kontekście długoletniego funkcjonowania protez. W przypadku projektowania TEHV, kluczowym aspektem jest synchronizacja tempa degradacji rusztowania z tworzeniem nowej tkanki. Zbyt szybka degradacja może prowadzić do utraty funkcji, natomiast zbyt wolna może wywołać przewlekły stan zapalny. Rusztowanie powinno rozkładać się w organizmie na produkty uboczne, które są łatwo usuwane przez płyny fizjologiczne, co zapewnia bezpieczną integrację z ciałem pacjenta.

W przyszłości, dzięki rozwojowi technik takich jak „organ-on-a-chip”, możliwe będzie przewidywanie indywidualnej odpowiedzi pacjenta na TEHV z wykorzystaniem autologicznych komórek. Tego rodzaju innowacyjne podejście może zrewolucjonizować proces projektowania zastawek i dopasowywania ich do specyficznych potrzeb pacjentów, przyczyniając się do tworzenia bardziej efektywnych, personalizowanych protez zastawkowych [20, 21].

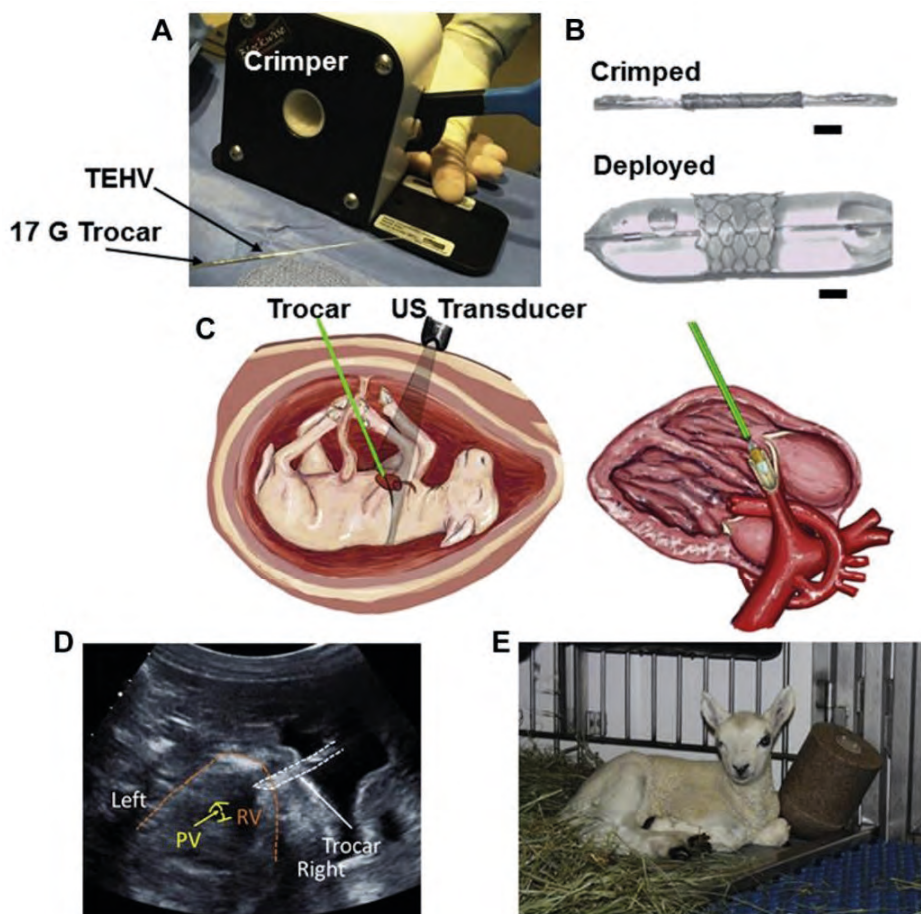


Rycina 2. Na rycinie przedstawiono schematyczny diagram wielowarstwowej budowy płata zastawki serca [26].

AKTUALNY STAN BADAŃ NAD ZASTOSOWANIEM BIOINŻYNIERYJNYCH ZASTAWEK SERCA

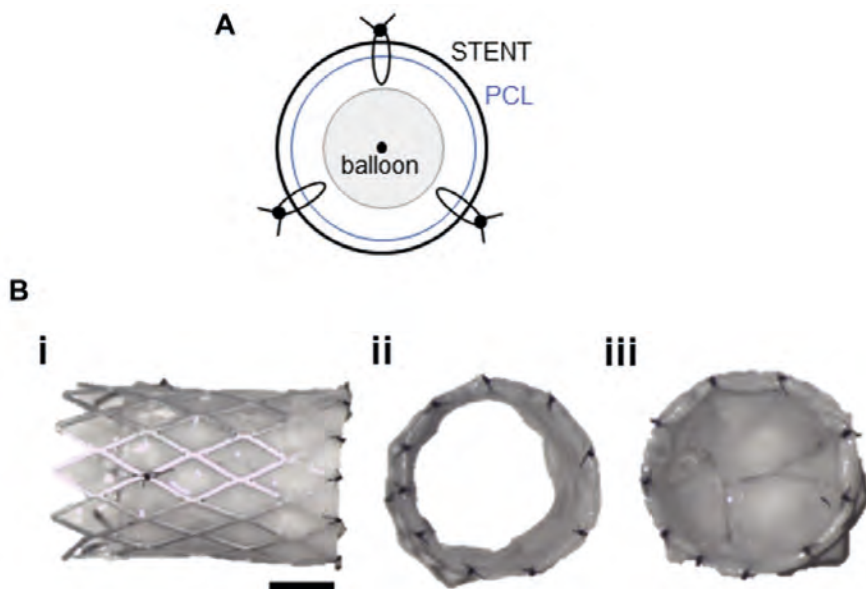
Obecne badania przedkliniczne potwierdzają skuteczność zastosowania trójpłatkowych zastawek serca wytworzonych metodą inżynierii tkankowej (TEHV) w pozycji płucnej u modeli owczych. W jednym z eksperymentów wykorzystano biodegradowalne rusztowania z poli(hydroksyalkanianów), zaszczipione autologicznymi komórkami naczyniowymi. Implantacja przeprowadzona z użyciem krążenia pozaustrojowego wykazała dobrą hemodynamikę (gradienty <20 mmHg), brak zakrzepicy oraz prawidłową integrację tkankową. Obserwowano stopniowy wzrost zawartości kolagenu i obecność glikozaminoglikanów, co wskazuje na aktywny remodeling in situ. Brak formowania nowej tkanki w grupie kontrolnej bez komórek podkreśla znaczenie zasiedlenia komórkowego [22].

Równolegle rozwijane są badania nad prenatalnym zastosowaniem biodegradowalnych TEHV, wszczepianych przezskórnie u płodów z krytyczną stenozą zastawki płucnej (rycina 3.). Celem tej strategii jest przerwanie progresji wady jednokomorowej poprzez przywrócenie fizjologicznego przepływu już w życiu płodowym. Wstępne badania wykazały odpowiednią biodegradowalność materiału zastawkowego z polikaprolaktonu (PCL) oraz brak niepożądanej reakcji zapalnej wobec cynkowego stentu (rycina 4.). Środowisko płodowe, charakteryzujące się wysokim potencjałem regeneracyjnym i niską immunogennością, stwarza korzystne warunki do regeneracji tkanki zastawkowej. Potwierdzenie wykonalności tej metody stanowi podstawę do dalszych badań nad zastosowaniem TEHV w terapii prenatalnej [23].



Rycina 3. (A) TEH została osadzona za pomocą ręcznego urządzenia do zaciskania (crimpera) na (B) cewniku balonowym i wszczepiona poprzez rozprężenie balonu. Implantację TEHV przeprowadzono przezskórną metodą transapikalną z użyciem (C) trokara o średnicy 17 G, wprowadzoną pod kontrolą (D) ultrasonografii do pierścienia zastawki płucnej. (E) Jagnię zostało urodzone o czasie [23]. PV - zastawka płucna; RV - prawa komora serca.

Do tej pory zastawka Xeltis jest jedyną zastawką TEHV wytwarzaną in situ, która została poddana badaniom klinicznym u ludzi (osiemnaście dzieci w wieku od 2 do 12 lat). Przewód (konduit) zastawki płucnej Xeltis (Xeltis pulmonary valve - XPV) jest w pełni syntetyczny, bezszwowy, elastyczny, wysoce porowaty i bioresorbowalny. Warto jednak zaznaczyć, że XPV został opracowany w celu wspierania endogennej regeneracji tkanki, bez zastosowania nasadzenia komórkowego, czynników wzrostu ani innych składników aktywnych, co niezupełnie pokrywa się z ideą TEHV – brak obecności komórek przed implantacją.

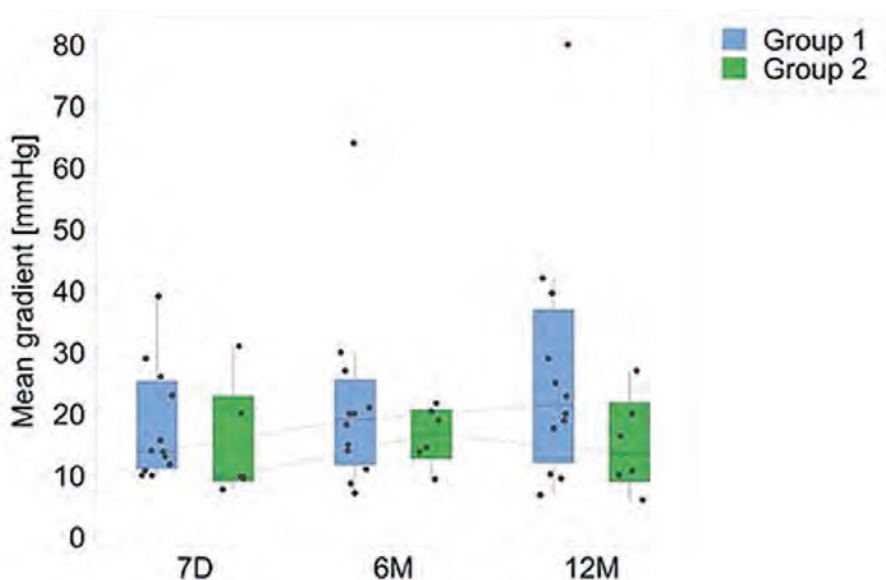


Rycina 4. (A) Schemat konstrukcji zastawki. (B). Rurka z elektroprzędzonego polikaprolaktonu (PCL) jest przymocowana do biodegradowalnego stentu cynkowo-glinowego za pomocą szwów obwodowych, a trzy szwy wykorzystano do utworzenia płatków zastawki. Gotowa TEHV jest przedstawiona w (i) widoku bocznym oraz w pozycjach zastawki (ii) otwartej i (iii) zamkniętej [23].

Badania na zwierzętach wykazały, że już 2 miesiące po implantacji ściana przewodu była całkowicie pokryta neointimą. Płatki zastawki zostały funkcjonalnie zastąpione dobrze unaczynioną, bogatą w kolagen tkanką łączną w okresie od 6 do 12 miesięcy. Wykorzystuje platformę polimerową RestoreX™, której elementy budulcowe oparte są na 2-ureido-4[1H]-pirymidynie (UPy). Ściana przewodu składa się z UPy na bazie poli-ε-kaprolaktonu, natomiast płatki zastawki wykonane są z UPy na bazie poliwęglanu, co zapewnia elastyczność niezbędną do ruchu płatków. Materiał wszczepionego graftu jest zaprojektowany tak, aby przyciągać komórki i białka pacjenta oraz wywoływać szereg procesów prowadzących do endogennej odbudowy tkanki. W miarę stopniowej resorpcji graftu po implantacji wszystkie elementy tkanki natywnej wnikają w jego miejsce, rozwijając się i organizując w naturalną tkankę. Na podstawie danych histologicznych uzyskanych w badaniach na zwierzętach, pełna funkcjonalna wymiana płatków na tkankę natywną może trwać do 12 miesięcy.

Pierwsze badanie ujawniło główny mechanizm niepowodzenia – niedomykalność zastawki płucnej spowodowaną wypadaniem płatka, co skłoniło do ponownej oceny konstrukcji płatków. Stosując techniki obliczeniowe zwiększono

odporność zastawki na zmęczenie poprzez utworzenie płatków zastawki o jednorodnej grubości. Nowy projekt został zatwierdzony *in vitro*, co umożliwiło rozpoczęcie drugiego badania klinicznego, w którym wykazano w dużej mierze zachowaną funkcję zastawki w ciągu 1 roku (rycina 5.) [28].



Rycina 5. Średnie gradienty dopplerowskie (mm Hg) dla obu grup, od momentu wypisu ze szpitala do 12 miesięcy obserwacji. 7D – 7 dni po zabiegu; 6M – 6 miesięcy; 12M – 12 miesięcy [28].

XPV może być wykonany w dowolnym rozmiarze, o dowolnej grubości oraz z różnym stopniem koaptacji płatków. Nie zaobserwowano degeneracji prowadzącej do poszerzenia tętniakowatego, a jedynie u jednego z osiemnastu pacjentów wystąpiła stenoza przewodu, z przyczyn niejasnych, możliwe jednak, że było to powiązane z istniejącym stanem zapalnym. Poprawa wytrzymałości płatków wykazała, że niedomykalność zastawki płucnej może być w krótkim czasie istotnie zmniejszona, co potwierdziły badania XPV-2. Mimo, że liczba pacjentów objętych badaniem jest niewielka, a czas obserwacji krótki, wyniki te stanowią obiecujące przesłanki dla zastosowania bioinżynieryjnych zastawek serca. Uzyskane wyniki umożliwiły zatwierdzenie badania klinicznego przez FDA, w celu oceny długoterminowej (follow-up) skuteczności obecnego projektu XPV [28].

WNIOSKI

Klasyczne protezy zastawkowe, zarówno mechaniczne, jak i biologiczne, nie spełniają w pełni wymagań klinicznych w wybranych populacjach pacjentów, zwłaszcza w grupie pediatrycznej, gdzie dynamiczny rozwój struktur serca wymaga rozwiązań charakteryzujących się zdolnością do adaptacji i wzrostu. Ograniczenia obecnych protez, takie jak brak możliwości wzrastania wraz z organizmem oraz konieczność wielokrotnych reoperacji, stanowią istotne wyzwanie terapeutyczne i były impulsem do poszukiwania nowych strategii terapeutycznych. Jedną z najbardziej obiecujących koncepcji są żywe zastawki serca (TEHV), których celem jest stworzenie funkcjonalnych struktur wykazujących zdolność do biologicznej integracji, regeneracji oraz długoterminowego, fizjologicznego funkcjonowania w organizmie pacjenta.

REFERENCJE

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42(48):4339-4384. doi:10.1093/eurheartj/ehab464
2. Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, et al. Global epidemiology of valvular heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(12):853-864. doi:10.1038/s41569-021-00570-z
3. Cheung DY, Duan B, Butcher JT. Current progress in tissue engineering of heart valves: multiscale problems, multiscale solutions. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(8):1155-1172. doi:10.1517/14712598.2015.1051527
4. Kehl D, Weber B, Hoerstrup SP. Bioengineered living cardiac and venous valve replacements: current status and future prospects. *Cardiovasc Pathol*. 2016;25(4):300-305. doi:10.1016/j.carpath.2016.03.001
5. O'Donnell A, Yutzey KE. Mechanisms of heart valve development and disease. *Development*. 2020;147(13):dev183020. doi:10.1242/dev.183020
6. Anderson RH, Brown NA. The anatomy of the heart revisited. *Anat Rec*. 1996;246(1):1-7. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(199609)246:1<1::AID-AR1>3.0.CO;2-Y.

7. Mori S, Tretter JT, Spicer DE, Bolender DL, Anderson RH. What is the real cardiac anatomy?. *Clin Anat.* 2019;32(3):288-309. doi:10.1002/ca.23340
8. Yu YL, Jiang Q. Advances in pathophysiological mechanisms of degenerative aortic valve disease. *Cardiol Res.* 2025;16(2):86-101. doi:10.14740/cr2012
9. Eleid MF, Nkomo VT, Pislaru SV, Gersh BJ. Valvular heart disease: new concepts in pathophysiology and therapeutic approaches. *Annu Rev Med.* 2023;74:155-170. doi:10.1146/annurev-med-042921-122533
10. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular heart disease epidemiology. *Med Sci (Basel).* 2022;10(2):32. doi:10.3390/medsci10020032
11. Burkhart HM, Phillips SD. Commentary: Pulmonary valve bioprosthesis: Longevity and reintervention. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(2):364-365. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.08.003
12. Panaitescu AM, Nicolaides K. Maternal autoimmune disorders and fetal defects. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(13):1798-1806. doi:10.1080/14767058.2017.1326904
13. Thiene G, Rizzo S, Basso C. Bicuspid aortic valve: the most frequent and not so benign congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol.* 2024;70:107604. doi:10.1016/j.carpath.2024.107604
14. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J 3rd, et al. 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;146(24):e334-e482. doi:10.1161/CIR.0000000000001106
15. Yasuhara J, Schultz K, Bigelow AM, Garg V. Congenital aortic valve stenosis: from pathophysiology to molecular genetics and the need for novel therapeutics. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1142707. doi:10.3389/fcvm.2023.1142707
16. Chau AK. Transcatheter pulmonary valve replacement in congenital heart diseases. *Pediatr Investig.* 2022;6(4):280-290. doi:10.1002/ped4.12359

17. Fattouch K, Murana G, Castrovinci S, et al. Outcomes of aortic valve repair according to valve morphology and surgical techniques. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(4):644-650. doi:10.1093/icvts/ivs195
18. Arora S, Misenheimer JA, Ramaraj R. Transcatheter aortic valve replacement: comprehensive review and present status. *Tex Heart Inst J.* 2018;45(2):122-130. doi:10.14503/THIJ-18-6719
19. Li RL, Russ J, Paschalides C, et al. Mechanical considerations for polymeric heart valve development: biomechanics, materials, design and manufacturing. *Biomaterials.* 2019;225:119493. doi:10.1016/j.biomaterials.2019.119493
20. Cordoves EM, Vunjak-Novakovic G, Kalfa DM. Designing biocompatible tissue engineered heart valves in situ: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(10):994-1003. doi:10.1016/j.jacc.2022.12.022
21. Nazir R, Bruyneel A, Carr C, Czernuszka J. Mechanical and degradation properties of hybrid scaffolds for tissue engineered heart valve (TEHV). *J Funct Biomater.* 2021;12(1):20. doi:10.3390/jfb12010020
22. Sodian R, Hoerstrup SP, Sperling JS, et al. Early in vivo experience with tissue-engineered trileaflet heart valves. *Circulation.* 2000;102(19 Suppl 3):III22-III29. doi:10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-22
23. Zakko J, Blum KM, Drews JD, et al. Development of tissue engineered heart valves for percutaneous transcatheter delivery in a fetal ovine model. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(8):815-828. doi:10.1016/j.jacbts.2020.06.009
24. Songur, C. M., Simsek, E., Ozen, A., Kocabeyoglu, S., & Donmez, T. A. (2014). Long term results comparing mechanical and biological prostheses in the tricuspid valve position: which valve types are better--mechanical or biological prostheses?. *Heart, lung & circulation*, 23(12), 1175–1178. doi:10.1016/j.hlc.2014.05.015
25. Tasoudis PT, Varvoglis DN, Vitkos E, et al. Mechanical versus bioprosthetic valve for aortic valve replacement: systematic review and meta-analysis of reconstructed individual participant data. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022;62(1):ezac268. doi:10.1093/ejcts/ezac268

26. Rippel RA, Ghanbari H, Seifalian AM. Tissue-engineered heart valve: future of cardiac surgery. *World J Surg.* 2012;36(7):1581-1591. doi:10.1007/s00268-012-1535-y
27. Albert BJ, Butcher JT. Future prospects in the tissue engineering of heart valves: a focus on the role of stem cells. *Expert Opin Biol Ther.* 2023;23(6):553-564. doi:10.1080/14712598.2023.2214313
28. Morales DL, Herrington C, Bacha EA, et al. A Novel Restorative Pulmonary Valve Conduit: Early Outcomes of Two Clinical Trials. *Front Cardiovasc Med.* 2021;7:583360. Published 2021 Mar 4. doi:10.3389/fcvm.2020.583360

TERAPIA PODCIŚNIENIOWA W LECZENIU RAN. NOWOCZESNE PODEJŚCIA I PRAKTYCZNE ZASTOSOWANIA NPWT

**Jadwiga Hartman, Kamila Czerkies, Aleksandra Hakało,
Antoni Kiszka, Maciej Kaczmarek, Maria Orzechowska**

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

Abstrakt: Podciśnieniowa terapia leczenia ran jest nowoczesną techniką, która w ostatnich latach zyskała szerokie zastosowanie w leczeniu trudno gojących się ran. Metoda polega na wytwarzaniu kontrolowanego ujemnego ciśnienia w łóżysku rany, co przyspiesza gojenie poprzez usuwanie wysięku, poprawę ukrwienia, stymulację angiogenezy i tworzenie tkanki ziarninowej. Wykorzystywana jest w terapii owrzodzeń, odleżyn, oparzeń, ale także w przypadku przeszczepów skóry, ran pourazowych i innych. Choć znana jest od ponad 20 lat, ostatnie lata przyniosły nowe możliwości jej zastosowania dzięki udoskonalonym systemom i lepszemu zrozumieniu mechanizmów działania. Rozwój technologii, takich jak przenośne urządzenia, zwiększa komfort pacjentów i umożliwia leczenie ambulatoryjne. Wciąż pojawiają się nowe doniesienia naukowe, które poszerzają wiedzę o skuteczności terapii w nietypowych przypadkach. Niniejszy rozdział przedstawia szczegółowo zastosowania NPWT, omawia jej najnowsze osiągnięcia oraz podkreśla potencjał tej zaawansowanej metody w poprawie wyników leczenia ran.

Słowa kluczowe: NPWT, terapia podciśnieniowa, VAC

Abstract: Negative Pressure Wound Therapy is a modern technique that has gained widespread use in recent years for treating hard-to-heal wounds. The method involves applying controlled negative pressure to the wound bed, which accelerates healing by removing exudate, improving blood flow, stimulating angiogenesis, and promoting granulation tissue formation. It is used in the treatment of ulcers, pressure sores, burns, as well as for skin grafts, traumatic and other wounds. Although it has been known for over 20 years, recent advancements have expanded its applications through improved systems and a better understanding of its mechanisms of action. The development of technologies, such as portable devices, enhances patient comfort and enables

outpatient treatment. New scientific reports continue to emerge, broadening knowledge about the therapy's effectiveness in atypical cases. This chapter provides a detailed overview of its applications, discusses latest achievements, and highlights the potential of this advanced method in improving wound treatment outcomes

Keywords: NPWT, negative pressure therapy, VAC

WSTĘP

Podciśnieniowa terapia ran (*ang. Negative Pressure Wound Therapy* - NPWT lub *Vacuum-assisted closure* - VAC) to innowacyjna metoda leczenia trudno gojących się ran stosowana w praktyce klinicznej od lat 90. XX wieku [1]. Zaprezentowana w 1993 r. przez Fleischmanna i wsp. [2], a udoskonalona w 1997 r. przez Morykwasa i wsp. koncepcja oparta na połączeniu drenażu podciśnieniowego z nowoczesnymi opatrunkami [3], stanowiła przełom w terapii ran. Od tego czasu zyskała uznanie jako uzupełnienie leczenia ran ostrych i przewlekłych w wielu dziedzinach medycyny m.in. chirurgii, ortopedii, dermatologii czy diabetologii [4].

Metoda ta polega na zastosowaniu kontrolowanego ciśnienia ujemnego w ranie, które wytwarza pompa ssąca. Na ranę nakłada się piankę, a całość zabezpiecza samoprzylepną folią, tworząc częściową próżnię. Płyny z rany są odprowadzane przez dren do specjalnego pojemnika. W konsekwencji dochodzi do hamowania wzrostu bakterii, usuwania wysięku, poprawy ukrwienia, przyspieszenia tworzenia ziarniny oraz stymulacji procesów regeneracyjnych [5]. Terapia ta nie tylko przyspiesza proces gojenia, ale również zmniejsza ryzyko infekcji i często pozwala uniknąć bardziej inwazyjnych procedur chirurgicznych [6].

Pomimo licznych zalet, skuteczność terapii zależy od prawidłowego doboru wskazań, odpowiedniego przygotowania rany oraz doświadczenia personelu. NPWT nie jest metodą uniwersalną i posiada także przeciwwskazania, takie jak obecność martwicy, aktywne krwawienia oraz zmiany nowotworowe w obrębie łożyska rany. W praktyce klinicznej istotne jest również monitorowanie efektów terapii oraz odpowiednia edukacja pacjenta [7].

Celem niniejszej monografii jest kompleksowe przedstawienie terapii podciśnieniowej – jej mechanizmów działania, wskazań, przeciwwskazań oraz zastosowań klinicznych. W dobie rosnącego zapotrzebowania na skuteczne leczenie ran, NPWT jawi się jako nowoczesne i efektywne narzędzie terapeutyczne, a dalszy rozwój i popularyzacja tej metody mogą znacząco wpłynąć na poprawę jakości opieki nad pacjentami z ranami trudno gojącymi się [8].

BUDOWA SYSTEMU VAC

System terapii podciśnieniowej składa się z kilku ściśle współpracujących elementów, których zadaniem jest stworzenie środowiska wspomagającego gojenie się rany. Prawidłowe funkcjonowanie całego układu oraz jego odpowiednie dopasowanie ma kluczowe znaczenie dla skuteczności leczenia [8].

Urządzenie wytwarzające siłę ssącą

Jest kluczowym elementem systemu. Odpowiada za generowanie podciśnienia w zakresie od -50 do -200 mmHg, co pozwala na dostosowanie parametrów do indywidualnych potrzeb pacjenta. Aparat umożliwia wybranie trybu ciągłego lub przerywanego. Tryb ciągły polega na stałym utrzymywaniu podciśnienia w obszarze rany, z kolei w trybie przerywanym podciśnienie jest okresowo włączane i wyłączane. W zależności od modelu, urządzenia te mogą być zasilane sieciowo lub bateryjnie i dzięki temu, stosowane zarówno w warunkach szpitalnych, jak i domowych [9,10].

Opatrunek wypełniający łóżysko rany

Choć poszczególne systemy wykorzystują różne materiały, najczęściej stosowanym rozwiązaniem jest gąbka o strukturze otwartych porów. Jej zadaniem jest równomierne rozprowadzenie podciśnienia w łóżysku rany, zapewnienie kontaktu z tkanką i wspomaganie usuwania wysięku. W komercyjnych systemach VAC dostępne są różne rodzaje gąbek: poliuretanowe na bazie eteru lub estru, a także z alkoholu poliwinylowego [10, 11].

Folia uszczelniająca

Po umieszczeniu pianki w ranie, całość jest uszczelniana przezroczystą, samoprzylepną folią półprzepuszczalną, która stwarza warunki do wytworzenia próżni i chroni przed dostępem drobnoustrojów z zewnątrz [9,10].

Dren

Z pianki wyprowadzany jest dren, który przechodzi przez otwór wykonany w folii i łączy opatrunek z jednostką ssącą. Odprowadza wysięk oraz transportuje powietrze, zapewniając stałą komunikację między raną a urządzeniem ssącym [9,10].

Pojemnik na wysięk

Zassane z rany płyny i wydzieliny są odprowadzane do specjalnego zbiornika, który stanowi integralną część aparatu ssącego. Tego typu pojemniki występują w różnych pojemnościach – najczęściej mieszczą od 500 do 800 ml – co pozwala na ich indywidualne dopasowanie do potrzeb pacjenta, w zależności od ilości wysięku z rany. W przypadku ran o dużej produkcji wydzieliny stosuje się większe zbiorniki, co ogranicza konieczność ich częstej wymiany i usprawnia terapię. [10,12].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Podciśnieniowa terapia leczenia ran działa poprzez aktywację wielu procesów biologicznych w obrębie rany i otaczających ją tkanek. Jej skuteczność wynika z kilku kluczowych mechanizmów, które ogólnie możemy podzielić na pierwotne oraz wtórne. Do mechanizmów pierwotnych zaliczamy: makrodeformację (czyli obkurczanie się rany), mikrodeformację w miejscu kontaktu gąbki z raną, odprowadzanie wysięku, a także stabilizację środowiska rany. Natomiast efekty wtórne, takie jak angiogeneza, neurogeneza, tworzenie tkanki ziarninowej, proliferacja, różnicowanie oraz migracja komórek, wpływają na tworzenie nowej tkanki [13].

Mechanizmy pierwotne

Makrodeformacja

Stanowi istotny mechanizm działania terapii podciśnieniowej, odpowiadający za fizyczne zmiany w obrębie rany. Z badań wynika, że podciśnienie w zakresie 75–125 mmHg może zredukować objętość pianki umieszczonej w ranie nawet o 80%, co znacząco zmniejsza powierzchnię, objętość i głębokość rany. Dzięki temu stabilizuje ranę i przygotowuje ją do dalszych etapów gojenia. [14,15]. Proces obkurczania rany zależy w dużej mierze od elastyczności otaczających tkanek i ich zdolności do odkształceń. Naturalne napięcie skóry sprawia, że brzegi rany mają tendencję do rozchodzenia się. Ze względu na różny poziom napięcia skóry właściwej proces obkurczania przebiega odmiennie w zależności od lokalizacji rany. Przykładowo skóra głowy, o ograniczonej elastyczności, wykazuje mniejszy stopień skurczu rany w porównaniu z rozległą raną na brzuchu [10, 13].

Mikrodeformacja

Komórki w ranie podlegają różnorodnym siłom mechanicznym, w tym ciśnieniu hydrostatycznemu płynów pozakomórkowych, rozciąganiu, kompresji oraz działaniu grawitacji. Mikrodeformacja jest wynikiem tych zintegrowanych mechanizmów, dlatego tworzy unikalne warunki dla regeneracji tkanek. Podciśnienie oddziałujące na powierzchnię rany poprzez strukturę porowatej gąbki, powoduje odkształcenia tkanek. Zmiany te generują siły mechaniczne – rozciąganie, kompresję i siły ścinające [10]. To prowadzi do stymulacji proliferacji fibroblastów i keratynocytów, angiogenezy, syntezy kolagenu, a także przyspiesza tworzenie tkanki ziarninowej oraz zamykanie rany [16].

Odprowadzanie wysięku

Oprócz wywierania sił mechanicznych, NPWT wspomaga usuwanie nadmiaru płynu międzykomórkowego. Dokładny mechanizm poprawy gojenia ran po usunięciu płynu nie jest w pełni wyjaśniony. Prawdopodobnie eliminacja płynu zmniejsza nacisk na naczynia mikrokrażenia, poprawiając ukrwienie tkanek i potencjalnie zwiększając dopływ krwi do obszaru rany. Poza tym, uważa się, że wraz z płynami usuwane są także toksyny, bakterie i wysięk z rany, co również przyspiesza proces regeneracji [10,17].

Stabilizacja środowiska rany

Stosowanie terapii VAC sprzyja utrzymaniu stabilnego środowiska wokół rany. Wynika to między innymi z rzadszych zmian opatrunku – zazwyczaj co 2–3 dni – w przeciwieństwie do tradycyjnych opatrunków gazowych, które wymagają codziennej wymiany. Dodatkowo, stosowana w terapii VAC poliuretanowa folia stanowi barierę dla drobnoustrojów, dzięki czemu ogranicza ryzyko zakażeń. Półprzepuszczalna membrana posiada również ograniczoną przepuszczalność dla gazów i pary wodnej, co redukuje utratę ciepła oraz zapewnia utrzymanie wilgotnego i ciepłego środowiska sprzyjającego gojeniu [10,11,13].

Efekty wtórne

Jak wspomniano powyżej, różnorodne mechanizmy pierwotne wywierają szereg korzystnych efektów wtórnych, które znacząco przyczyniają się do poprawy

wyników leczenia. Jednym z nich jest angiogeneza. Wywołana mikrodeformacją prowadzi do syntezy VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego) w łożysku rany, który stymuluje wzrost naczyń krwionośnych. To przyczynia się do zwiększonego przepływu krwi, dostarczania większych ilości tlenu i niezbędnych składników odżywczych do tkanek oraz odprowadzania z rany produktów przemiany materii [17].

Dzięki działaniu podciśnienia, dochodzi do kontrolowanej deformacji mechanicznej komórek i zwiększonego uwalniania czynników TGF- β (transformujący czynnik wzrostu) oraz EGF (naskórkowy czynnik wzrostu). Odpowiadających za proliferację, migrację oraz różnicowanie komórek [10].

NPWT ułatwia także tworzenie się tkanki ziarninowej, która nie tylko wypełnia ubytek rany, stanowiąc rusztowanie dla dalszego wzrostu i odbudowy tkanek, ale również chroni przez zakażeniem. Ziarnina tworzy środowisko naprawcze, które sprzyja dalszym etapom regeneracji. Prowadzi nie tylko do szybszego wypełnienia ubytku tkankowego, ale również zapewnia lepszą jakość formującej się blizny i znacząco wpływa na końcowy efekt leczenia. [10].

Reasumując, terapia NPWT prowadzi do skrócenia czasu trwania następujących po sobie faz gojenia ran: fazy zapalnej, proliferacyjnej oraz włóknienia i remodelingu. Dzięki regulacji warunków panujących w mikrośrodowisku rany, przyczynia się do przyspieszenia procesów naprawczych, zwiększenia efektywności leczenia oraz poprawy jakości i wytrzymałości odbudowanej tkanki [16,18].

WSKAZANIA I PRZECIWWSKAZANIA DO ZASTOSOWANIA NPWT

Terapia NPWT znalazła zastosowanie w leczeniu różnych rodzajów ran, zarówno ostrych jak i przewlekłych, a także infekcyjnych, pooperacyjnych, związanych z rekonstrukcjami tkanek i profilaktyką powikłań. Poniżej przedstawiono kilka najczęstszych wskazań do jej zastosowania [10].

Owrrzodzenia żyłne

Owrrzodzenia żyłne kończyn dolnych (*ang. venous leg ulcers* – VLA), powstające na skutek przewlekłej niewydolności żyłnej, należą do najczęściej występujących ran przewlekłych. Zlokalizowane zwykle na podudziach, często cechują się obfitym wysiękiem, nasilonym obrzękiem limfatycznym oraz tendencją do nawrotów. Leczenie stanowi wyzwanie zarówno kliniczne, jak i ekonomiczne [19].

Działanie NPWT w owrzodzeniach żylnych obejmuje drenaż wysięku, zmniejszenie obrzęku, redukcję stanu zapalnego oraz stymulację angiogenezy i tworzenia ziarniny. Szczególnie korzystne efekty obserwuje się w leczeniu ran głębokich, opornych na leczenie miejscowe. Choć standardowym postępowaniem w leczeniu VLU pozostaje terapia uciskowa, NPWT może być skutecznym uzupełnieniem lub metodą alternatywną. W badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie NPWT prowadzi do znacznego zmniejszenia powierzchni ran, przyspiesza tempo gojenia oraz poprawia jakość życia pacjentów [20].

Szczególnie obiecujące są nowoczesne systemy w formie urządzeń przenośnych, niewymagające zasilania elektrycznego. Dzięki kompaktowej budowie umożliwiają leczenie ambulatoryjne oraz zapewniają mobilność pacjentów. Są dobrze tolerowane i pozwalają na większą samodzielność chorych, co sprzyja lepszej współpracy i skróceniu czasu hospitalizacji [21].

Owrzodzenia stopy cukrzycowej

Owrzodzenia stopy cukrzycowej są jednymi z najpoważniejszych powikłań cukrzycy, wynikającymi z zaburzeń krążenia, neuropatii oraz zwiększonej podatności na infekcje. Stanowią duże wyzwanie terapeutyczne i często prowadzą do amputacji kończyn dolnych [22].

NPWT znajduje szerokie zastosowanie w leczeniu tego typu ran. Działa poprzez usuwanie nadmiaru wysięku, martwiczych tkanek i bakterii, a także poprawia lokalne ukrwienie i stymuluje tworzenie zdrowej ziarniny. Dzięki tym mechanizmom przyspiesza gojenie i ogranicza ryzyko powikłań, w tym amputacji.

Okazuje się szczególnie skuteczne w leczeniu głębokich, trudno gojących się ran oraz w przypadkach, gdzie tradycyjne metody leczenia nie przynoszą oczekiwanych rezultatów. Zintegrowanie NPWT z kompleksowym leczeniem owrzodzeń stopy cukrzycowej - uwzględniającym kontrolę glikemii, leczenie infekcji oraz odciążanie kończyny - może znacząco poprawić wyniki terapeutyczne i jakość życia pacjentów [23,24].

Odleżyny

Odleżyny, zwłaszcza III i IV stopnia, są poważnym problemem klinicznym u osób starszych, unieruchomionych oraz pacjentów w stanie krytycznym. Najczęściej występują w okolicach kości krzyżowej, pięt i łopatek [25].

Terapia podciśnieniowa wykazuje większą skuteczność niż tradycyjne mokre opatrunki. Jej zalety to: zmniejszenie powierzchni i szybsze gojenie ran, redukcja bólu, rzadsze zmiany opatrunków, poprawa ukrwienia oraz zmniejszenie nacisku na tkanki otaczające ranę. NPWT wspomaga przygotowanie rany do zamknięcia chirurgicznego lub leczenia zachowawczego. Choć potrzebne są dalsze badania, aktualne wyniki wskazują, że jest to skuteczna i korzystna metoda leczenia odleżyn [26,27].

Rany chirurgiczne

W chirurgii ogólnej NPWT odgrywa kluczową rolę w procesie leczenia i kontroli ran po laparotomiach, szczególnie w sytuacjach zwiększonego ryzyka infekcji i rozejścia brzegów rany. Stabilizując brzegi i zapewniając mechaniczne zbliżenie tkanek, terapia ta zmniejsza ryzyko dalszego rozwarstwienia, wspiera gojenie i zwiększa szanse na zamknięcie powięzi. Ponadto, zastosowanie NPWT znacząco obniża częstość występowania przetok jelitowo-atmosferycznych, będących częstym powikłaniem po laparotomiach, skracając czas hospitalizacji i poprawiając rokowanie pacjentów [28].

Metoda ta znajduje również zastosowanie w kardiochirurgii, zwłaszcza w leczeniu zakażonych ran po sternotomii. Redukuje ryzyko infekcji śródpiersia, skraca czas potrzebny na stabilizację rany, a tym samym zmniejsza prawdopodobieństwo dalszych powikłań i konieczność reoperacji. W połączeniu z terapią hiperbaryczną, stosowaną jako leczenie wspomagające, może dodatkowo poprawić stan kliniczny, skrócić czas hospitalizacji i ograniczyć konieczność długotrwałej antybiotykoterapii [29].

W ortopedii NPWT stosuje się w ranach po złamaniach wysokoenergetycznych, np. kości piszczelowej i piętowej. Wspiera także leczenie ran po endoprotezoplastykach. Redukuje obrzęk, krwiaki i surowiczaki, przyspieszając proces gojenia i zmniejszając konieczność wtórnych interwencji chirurgicznych, co jest kluczowe dla pacjentów wymagających długotrwałej rehabilitacji [30,31].

Skuteczność terapii podciśnieniowej potwierdzono również w chirurgii onkologicznej – w ranach po resekcji mięsaków, czerniaków akralnych czy limfadenektomii pachwinowej. Co istotne, dostępne badania potwierdzają, iż stosowanie NPWT nie zwiększa ryzyka nawrotu nowotworu, co czyni ją bezpieczną i skuteczną metodą wspomagającą leczenie [32].

Ponadto wspomaga leczenie ran oparzeniowych II–IV stopnia, także na dużych powierzchniach (do 40% całkowitej powierzchni ciała) i w trudnych

lokalizacjach (np. dłonie, okolica okołodbytnicza). Wykazuje pozytywny wpływ zarówno przed wykonaniem przeszczepu (przygotowanie łożyska), jak i po nim (zabezpieczenie przeszczepu i poprawa jego przylegania). Zastosowanie NPWT w pierwszym tygodniu po przeszczepie zwiększa szanse jego przyjęcie i zmniejsza ryzyko infekcji w porównaniu ze standardowym leczeniem opatrunkowym. Korzyści te wynikają m.in. z usuwania nadmiaru wysięku, zmniejszenia ryzyka powstawania krwiaków i odwarstwienia przeszczepu, a także poprawy mikrokrążenia w ranie. [33,34].

Przeciwwskazania

Chociaż terapia podciśnieniowa znajduje szerokie zastosowanie w leczeniu różnorodnych ran, istnieją sytuacje kliniczne, w których jej stosowanie jest niewskazane. Do przeciwwskazań bezwzględnych należy obecność nowotworu złośliwego w obrębie rany. Zastosowanie podciśnienia może bowiem sprzyjać nasileniu procesów angiogenezy oraz proliferacji komórek nowotworowych, co potencjalnie może przyspieszyć rozwój choroby. Dodatkowo, ze względu na swoją kruchą strukturę, tkanka nowotworowa wykazuje zwiększoną podatność na krwawienia. W związku z tym przed wdrożeniem NPWT niezbędne jest całkowite usunięcie tkanki nowotworowej z rany.

Nie powinno się również stosować podciśnienia na wyeksponowane naczynia krwionośne, zespolenia naczyniowe oraz narządy mięśniowe, gdyż może skutkować powstaniem przetok lub krwotokiem. Dlatego wymagają one uprzedniego zabezpieczenia, np. ziarninującą tkanką, przeszczepem skóry bądź płatem skórno-mięśniowym.

Wśród przeciwwskazań względnych wymienia się niedostateczne ukrwienie tkanek. Przed wdrożeniem terapii konieczna jest skuteczna rewaskularyzacja, gdyż podciśnienie może obniżyć perfuzję i pogłębić niedokrwienie. Należy też uwzględnić czynniki wpływające na kondycję skóry pacjenta, takie jak podeszły wiek, stosowanie glikokortykosteroidów, choroby układowe tkanki łącznej czy reakcje alergiczne na materiały opatrunkowe. U osób z cienką i wiotką skórą istnieje większe ryzyko urazów mechanicznych, np. podczas usuwania opatrunku. W takich przypadkach skóra powinna zostać odpowiednio zabezpieczona lub powinno się rozważyć całkowite zrezygnowanie z zastosowania NPWT.

Kolejnym przeciwwskazaniem jest obecność martwicy w obrębie rany. Przed wdrożeniem terapii VAC konieczne jest jej chirurgiczne oczyszczenie. Optymalnie terapia powinna być wdrażana dopiero po ustąpieniu objawów infekcji.

W przypadku niewielkiej kolonizacji możliwe jest jednak stosowanie NPWT w połączeniu z terapią płukania rany, co pozwala na jednoczesne leczenie infekcji i wspomaganie gojenia [11,16,35].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I OGRANICZENIA TERAPII

Działania niepożądane

Terapia podciśnieniowa jest ogólnie uznawana za metodę bezpieczną i skuteczną, ale jak każda interwencja medyczna – nie jest całkowicie pozbawiona ryzyka. W literaturze opisano różne przypadki powikłań po zastosowaniu systemu VAC, jednak część z nich wynikała z niewłaściwej techniki lub nieodpowiedniego doboru pacjentów. Dlatego też większości działań niepożądanych można zapobiec. Najczęstsze powikłania są zwykle niegroźne i można je łatwo opanować. Należą do nich krwawienie, ból, nieprzyjemny zapach, zakażenia oraz uszkodzenia sąsiadujących tkanek [11].

Krwawienie może wystąpić, szczególnie jeśli VAC zostanie umieszczony na dużym naczyniu krwionośnym lub jeśli rana nie została wcześniej odpowiednio zabezpieczona chirurgicznie. Przy długotrwałym pozostawieniu opatrunku w ranie może dojść do przyrośnięcia pianki, co przy próbie jej usunięcia, zwiększa ryzyko uszkodzenia tkanki. Zalecane jest częstsze zmienianie opatrunków (co 48 godz. u dorosłych i co 24 godz. u dzieci) oraz zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe [36].

Ból może być spowodowany działaniem podciśnienia lub przez samą ranę. W celu redukcji dolegliwości, należy stopniowo zwiększać siłę ssania, zaczynając od –50 mmHg oraz zastosować ciągły tryb terapii zamiast przerywanego [37]. Niska siła ssania ok. 125 mmHg jest zazwyczaj dobrze tolerowana i nie powoduje bólu. Powinno się również stosować miejscowe i ogólne środki przeciwbólowe [36].

Zapach z rany, choć niegroźny, bywa źródłem dyskomfortu dla pacjenta. Może być również wczesnym objawem infekcji. Pomocne jest regularne oczyszczanie rany, zachowanie zasad aseptyki podczas każdej zmiany opatrunku, a w cięższych przypadkach tymczasowe usunięcie systemu VAC. Skuteczne może być także zastosowanie opatrunku z jonami srebra pomiędzy raną a pianką [11].

Nieprawidłowe umiejscowienie urządzenia VAC może prowadzić do uszkodzeń skóry sąsiadującej z raną. Należy unikać umieszczania rurek ssących w miejscach narażonych na ucisk, np. nad wyniosłościami kostnymi. Pianka powinna być przycięta zgodnie z geometrią rany, aby ograniczyć kontakt ze zdrową skórą.

Podrażnienie skóry, maceracja i reakcje alergiczne mogą być spowodowane przez gąbkę lub folię samoprzylepną [11,36].

U nielicznych pacjentów po zastosowaniu NPWT doszło do rozwoju poważniejszych, zagrażających życiu powikłań, np. zespół wstrząsu toksycznego [38], czy sepsa spowodowana infekcją bakteriami beztlenowymi [39]. Opisano również kilku pacjentów, u których powstały przetoki jelitowe. Ryzyko wystąpienia przetoki znacząco wzrasta, gdy pianka zostaje nałożona bezpośrednio na odsłonięty narząd. Aby temu zapobiec, zaleca się stosowanie chłonnych siatek biologicznych lub syntetycznych jako warstwy pośredniej między gąbką a narządem [40].

Ograniczenia

Pomimo wielu korzyści płynących z terapii podciśnieniowej istnieją czynniki ograniczające, które należy uwzględnić podczas kwalifikowania pacjenta do terapii. Należą do nich wysokie koszty urządzenia VAC oraz specjalistycznych opatrunków [41], co stanowi istotną barierę w szerszym stosowaniu tej metody. Brak refundacji Narodowego Funduszu Zdrowia w leczeniu ambulatoryjnym, dodatkowo utrudnia jej szersze zastosowanie. [42]. Jednak skrócenie czasu gojenia ran, zmniejszona częstość powikłań i liczba hospitalizacji sprawiają, iż w niektórych przypadkach NPWT okazuje się ekonomicznie uzasadnione [43].

Dodatkowo skuteczne i bezpieczne stosowanie VAC wymaga odpowiednio przeszkolonego personelu medycznego. Zarówno lekarze, jak i pielęgniarki muszą posiadać wiedzę na temat prawidłowego zakładania opatrunków, obsługi urządzenia, rozpoznawania możliwych powikłań oraz przestrzegania zasad aseptyki. Brak doświadczenia lub błędy techniczne mogą nie tylko obniżyć efektywność terapii, ale również prowadzić do powikłań [44].

Niektóre ograniczenia wynikają z aktualnego stanu wiedzy na temat NPWT. Jak dotąd brakuje wysokiej jakości badań klinicznych, które mogłyby stanowić podstawę do jej rutynowego stosowania. Konieczne są dalsze randomizowane badania kliniczne, które pozwolą dokładnie ocenić działanie tej metody szczególnie w kontekście skuteczności i czasu gojenia ran [45].

PODSUMOWANIE

Terapia podciśnieniowa ma duży potencjał w nowoczesnej medycynie, oferując skuteczność w leczeniu ran i w dłuższej perspektywie, niższe koszty w porównaniu do tradycyjnych opatrunków. Przynosi korzyści kliniczne, takie jak

szybsze gojenie i krótszy czas hospitalizacji. Początkowo stosowana tylko w leczeniu trudnych ran, dziś coraz bardziej powszechnie w różnych stanach klinicznych. Mimo postępów, konieczne są dalsze badania nad mechanizmami molekularnymi NPWT, co może umożliwić jej szersze zastosowanie w przyszłości [16].

REFERENCJE

1. Miller-Mikolajczyk C, Beach K, Silverman R, Cooper M. The Evolution of Commercial Negative Pressure Wound Therapy Systems over the Past Three Decades. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2024;13(8):375-390. doi:10.1089/wound.2023.0115
2. Fleischmann W, Strecker W, Bombelli M, Kinzl L. [Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures]. *Unfallchirurg*. 1993;96(9):488-492.
3. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg*. 1997;38(6):553-562. doi:10.1097/00000637-199706000-00001
4. Anagnostakos K, Thiery A, Sahan I. Retained Negative Pressure Wound Therapy Foams as a Cause of Infection Persistence. *Advances in Wound Care*. 2021;10(12):699-710. doi:10.1089/wound.2019.1088
5. Woda L, Banaszkiwicz Z, Jawien A. Terapia podciśnieniowa w leczeniu trudno gojących się ran. (Negative pressure therapy in treatment of hard-to-heal wounds). *Leczenie Ran: oficjalne pismo naukowe Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran*. 9. 141–145.
6. Li W, Zheng J. Negative Pressure Wound Therapy for Chronic Wounds. *Annals of Plastic Surgery*. 2024;93(2S):S19. doi:10.1097/SAP.0000000000003891
7. Apelqvist J, Willy C, Fagerdahl AM, et al. EWMA Document: Negative Pressure Wound Therapy. *J Wound Care*. 2017;26(Sup3):S1-S154. doi:10.12968/jowc.2017.26.Sup3.S1
8. Zaver V, Kankanalu P. Negative Pressure Wound Therapy. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed April 15, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576388/>

9. Exploring portable negative pressure wound therapy devices in the community. Accessed April 15, 2025. https://core.ac.uk/reader/192998471?utm_source=linkout
10. Huang C, Leavitt T, Bayer LR, Orgill DP. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Current Problems in Surgery*. 2014;51(7):301-331. doi:10.1067/j.cpsurg.2014.04.001
11. Normandin S, Safran T, Winocour S, et al. Negative Pressure Wound Therapy: Mechanism of Action and Clinical Applications. *Semin Plast Surg*. 2021;35(3):164-170. doi:10.1055/s-0041-1731792
12. Kozłowska E, Popow A, Kwiatkowska O. The use of vacuum therapy in medicine. *Leczenie Ran*. 2020;16(3):79-83. doi:10.5114/lr.2019.94620
13. Orgill DP, Manders EK, Sumpio BE, et al. The mechanisms of action of vacuum assisted closure: More to learn. *Surgery*. 2009;146(1):40-51. doi:10.1016/j.surg.2009.02.002
14. Borgquist O, Ingemansson R, Malmsjö M. The Influence of Low and High Pressure Levels during Negative-Pressure Wound Therapy on Wound Contraction and Fluid Evacuation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2011;127(2):551. doi:10.1097/PRS.0b013e3181fed52a
15. Scherer SS, Pietramaggiore G, Mathews JC, Prsa MJ, Huang S, Orgill DP. The Mechanism of Action of the Vacuum-Assisted Closure Device. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008;122(3):786. doi:10.1097/PRS.0b013e31818237ac
16. Janeczko JM, Zając M, Słowiński R, Bryś KE, Maroz V, Karoń M. NPWT – podciśnieniowa terapia leczenia ran: mechanizm działania i zalety metody. *Praca przeglądowa*. 2023;4(4):109-114. doi:10.15374/FLR2023014
17. Lalezari S, Lee CJ, Borovikova AA, et al. Deconstructing negative pressure wound therapy. *International Wound Journal*. 2017;14(4):649-657. doi:10.1111/iwj.12658
18. Stanirowski P, Sawicki W. Modern methods of therapy of hard-to-heal post-operative wounds in obstetrics and gynecology – analysis of applicability and effectiveness of use. *Postępy Nauk Medycznych*. Published online June 5, 2013. Accessed April 15, 2025.

- <https://www.czytelniamedyczna.pl/4501,nowoczesne-metody-terapii-trudno-gojaczych-sie-polozniczoginekologicznych-ran-poo.html>
19. Chaudhry S, Lee K. Diagnosing and Managing Venous Stasis Disease and Leg Ulcers. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2024;40(1):75-90. doi:10.1016/j.cger.2023.09.004
20. Alkhateep Y, Zaid N, Fareed A. Negative pressure wound therapy for chronic venous ulcer: a randomized-controlled study. *The Egyptian Journal of Surgery*. 2018;37(2):196. doi:10.4103/ejs.ejs_147_17
21. Cuomo R, Nisi G, Grimaldi L, Brandi C, D'Aniello C. Use of ultraportable vacuum therapy systems in the treatment of venous leg ulcer. *Acta Biomed*. 2017;88(3):297-301. doi:10.23750/abm.v%vi%i.5737
22. Lipiński P. Rules for the treatment of diabetic foot ulcer infection on the basis of current guidelines and reports. *Leczenie Ran*. 2021;18(2):51-56. doi:10.5114/lr.2021.107149
23. Chen L, Zhang S, Da J, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcer. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(10):108300839-108310839. doi:10.21037/apm-21-2476
24. Rys P, Borys S, Hohendorff J, et al. NPWT in diabetic foot wounds—a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine*. 2020;68(1):44-55. doi:10.1007/s12020-019-02164-9
25. Gould LJ, Alderden J, Aslam R, et al. WHS guidelines for the treatment of pressure ulcers-2023 update. *Wound Repair Regen*. 2024;32(1):6-33. doi:10.1111/wrr.13130
26. Mervis JS, Phillips TJ. Pressure ulcers: Prevention and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;81(4):893-902. doi:10.1016/j.jaad.2018.12.068
27. Şahin E, Rizalar S, Özker E. Effectiveness of negative-pressure wound therapy compared to wet-dry dressing in pressure injuries. *J Tissue Viability*. 2022;31(1):164-172. doi:10.1016/j.jtv.2021.12.007
28. Anastasiu M, Şurlin V, Beuran M. The Management of the Open Abdomen - A Literature Review. *chr*. 2021;116(6 suppl):645. doi:10.21614/chirurgia.116.6.645

29. Cierzniakowska K, Kozłowska E, Popow A, Sprengel K, Reszczyński M, Grzelakowski P. The use of vacuum therapy in wound healing after cardiac surgery. *Leczenie Ran*. 2020;17(2):79-87. doi:10.5114/lr.2020.99066
30. Itani HE. Reviewing the benefits and harm of NPWT in the management of closed surgical incisions. *Br J Community Nurs*. 2015;Suppl Community Wound Care:S28, S30, S32-34. doi:10.12968/bjcn.2015.20.Sup6.S28
31. Baptista AM, Camargo AFD, Caiero MT, Torres JSCDS, Narciso JH, Silva MRD. ROLE OF INCISIONAL VACUUM THERAPY IN ENDOPROSTHETIC BONE RECONSTRUCTION SURGERY. *Acta Ortop Bras*. 2023;31(4):e260330. doi:10.1590/1413-785220233104e260330
32. Wang Y, Yao X, Lin Y, Wang J, Chang C. Oncologic feasibility for negative pressure wound therapy application in surgical wounds: A meta-analysis. *Int Wound J*. 2021;19(3):573-582. doi:10.1111/iwj.13654
33. Pedrazzi NE, Naiken S, La Scala G. Negative Pressure Wound Therapy in Pediatric Burn Patients: A Systematic Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021;10(5):270-280. doi:10.1089/wound.2019.1089
34. Lin DZ, Kao YC, Chen C, Wang HJ, Chiu WK. Negative pressure wound therapy for burn patients: A meta-analysis and systematic review. *Int Wound J*. 2021;18(1):112-123. doi:10.1111/iwj.13500
35. Nowak A, Baran M. Negative pressure wound therapy a new treatment for wounds. The selected tasks a nurse who is caring for a sick covered by the negative pressure wound therapy. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne/Surgical and Vascular Nursing*. 2016;10(1):9-15.
36. Augustin M, Herberger K. Nutzen und Grenzen der Vakuumtherapie von Wunden. *Hautarzt*. 2007;58(11):945-951. doi:10.1007/s00105-007-1422-x
37. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg*. 1997;38(6):563-576;
38. Gwan-Nulla DN, Casal RS. Toxic shock syndrome associated with the use of the vacuum-assisted closure device. *Ann Plast Surg*. 2001;47(5):552-554. doi:10.1097/00000637-200111000-00014

39. Chester DL, Waters R. Adverse alteration of wound flora with topical negative-pressure therapy: a case report. *Br J Plast Surg.* 2002;55(6):510-511. doi:10.1054/bjps.2002.3890
40. Rao M, Burke D, Finan PJ, Sagar PM. The use of vacuum-assisted closure of abdominal wounds: a word of caution. *Colorectal Dis.* 2007;9(3):266-268. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.01154.x
41. Othman D. Negative Pressure Wound Therapy Literature Review of Efficacy, Cost Effectiveness, and Impact on Patients' Quality of Life in Chronic Wound Management and Its Implementation in the United Kingdom. *Plast Surg Int.* 2012;2012:374398. doi:10.1155/2012/374398
42. Przenieść leczenie ran na wyższy poziom – SPZOZ. Accessed April 15, 2025. <https://www.spzozmm.pl/dla-pacjenta/rany-przewlekle-i-nie-tylko/przeniesc-leczenie-ran-na-wyzszy-poziom/>
43. Kim PJ, Lookess S, Bongards C, Griffin LP, Gabriel A. Economic model to estimate cost of negative pressure wound therapy with instillation vs control therapies for hospitalised patients in the United States, Germany, and United Kingdom. *Int Wound J.* 2021;19(4):888-894. doi:10.1111/iwj.13689
44. Szewczyk MT, Cwajda-Białasik J, Mościcka P, et al. Treatment of pressure ulcers – recommendations of the Polish Wound Management Association. Part II. *Leczenie Ran.* 2021;17(4):151-184. doi:10.5114/lr.2020.103116
45. Janssen AHJ, Mommers EHH, Notter J, de Vries Reilingh TS, Wegdam JA. Negative pressure wound therapy versus standard wound care on quality of life: a systematic review. *J Wound Care.* 2016;25(3):154, 156-159. doi:10.12968/jowc.2016.25.3.154

INNOWACYJNE STRATEGIE TERAPEUTYCZNE Z ZASTOSOWANIEM HIPOTERMII W NEUROLOGII NEONATOLOGICZNEJ

Jakub Cichoń, Maksymilian Kściuczyk, Jan Bąkowski

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

Abstrakt: Zastosowanie hipotermii w celach terapeutycznych jest znane medycynie od wieków i obecnie obejmuje wiele obszarów współczesnej praktyki klinicznej. Najistotniejsze zastosowanie hipotermii dotyczy ochrony ośrodkowego układu nerwowego, co zostało po raz pierwszy zauważone przez Hipokratesa w V wieku p.n.e. W ostatnich latach przeprowadzono liczne badania oceniające skuteczność kontrolowanego obniżania temperatury ciała w neuroprotekcji, szczególnie w kontekście terapii urazów rdzenia kręgowego i mózgowia, leczenia udarów niedokrwiennych, a także w leczeniu pacjentów urodzonych z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną (Hypoxic-Ischemic Encephalopathy-HIE) w okresie neonatalnym, gdzie zyskuje ona coraz większe znaczenie na przestrzeni ostatnich lat. W niniejszej pracy dokonano przeglądu aktualnej wiedzy na temat wpływu łagodnej hipotermii terapeutycznej na rokowanie pacjentów urodzonych planowo, przedwześnie lub po powikłanych porodach, porównując wyniki z interwencjami prowadzonymi bez zastosowania tej metody oraz z okresem, w którym nie była ona dostępna. Uwzględniono w niej również porównanie skuteczności hipotermii w zależności od stopnia zaawansowania komplikacji wywołanych poprzez HIE. Artykuł przedstawia przegląd interwencji medycznych z wykorzystaniem hipotermii w okresie poporodowym, ze szczególnym uwzględnieniem jej roli w neurologii pediatricznej.

Słowa kluczowe: Hipotermia, encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna, HIE, neonatologiczny, pediatria

Abstract: The use of hypothermia for therapeutic purposes has been known to medicine for centuries and today encompasses many areas of modern clinical practice. Its most significant application concerns the protection of the central nervous system, first observed by Hippocrates in the 5th century BC. In recent years, numerous studies have evaluated the effectiveness of controlled body temperature reduction in neuroprotection, particularly in the context of therapies for spinal cord and brain injuries, treatment of ischemic strokes, as well as in the management of neonates born

with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), where its importance has grown steadily in recent years. This paper provides a review of the current knowledge on the impact of mild therapeutic hypothermia on the prognosis of patients born at term, prematurely, or after complicated deliveries, comparing outcomes with interventions conducted without this method and with periods when it was not available. It also considers the effectiveness of hypothermia depending on the severity of complications caused by HIE. The article presents an overview of medical interventions using hypothermia in the postpartum period, with particular emphasis on its role in pediatric neurology.

Keywords: Hypothermia, hypoxic-ischaemic encephalopathy, HIE, neonatal, pediatric

POCZĄTKI ZASTOSOWANIA HIPOTERMII W MEDYCYNIE

Zarys historyczny

Terapeutyczna hipotermia (TH), rozumiana jako celowe obniżenie temperatury ciała w celach leczniczych, ma długą historię w medycynie sięgającą około 5000 lat; jednak jej stosowanie stało się powszechne dopiero od roku 2002, po wykazaniu zarówno bezpieczeństwa, jak i skuteczności schematów wymagających jedynie łagodnego (32–35°C) stopnia chłodzenia po zatrzymaniu akcji serca [1]. Najwcześniejsze zalecenia dotyczące indukowanej hipotermii można prześledzić wstecz do świata starożytnego. Egipcjanie, Grecy i Rzymianie jako pierwsi zalecali indukowane chłodzenie w przypadku urazów doznanych podczas bitew oraz w leczeniu licznych zaburzeń mózgowych. Hipokrates zaobserwował, iż niemowlęta wystawione na działanie warunków zewnętrznych przeżywają znacznie dłużej zimą niż latem [2]. Ten sam lekarz zalecał później w swej praktyce stosowanie okładów ze śniegu i lodu w celu zmniejszenia krwotoku u rannych. Pod koniec XVIII wieku dr James Currie, szkocki lekarz, przeprowadził pierwsze systematyczne eksperymenty na ludziach, aby określić wpływ różnych metod chłodzenia na temperaturę ciała, tętno i oddychanie [1].

Podstawowe pojęcia

W codziennej praktyce klinicznej rozróżnia się terminy: hipoksemia, hipoksja i asfiksja. Hipoksemia to niskie stężenie tlenu we krwi, hipoksja – zmniejszone natlenienie komórek i narządów, które może być spowodowane ograniczonym przepływem krwi do tkanek lub niedoborem tlenu we krwi tętniczej. Natomiast asfiksja (uduszenie) to zaburzenie wymiany gazowej, charakteryzujące się anoksją i skrajnie wysokim poziomem dwutlenku węgla we krwi [3].

Hipotermię terapeutyczną dzieli się na podstawie temperatury ciała pacjenta (°C). Klasyfikacja obejmuje trzy główne stopnie:

Łagodna hipotermia (mild hypothermia, 32–35°C) – najczęściej stosowana forma w operacjach neurochirurgicznych, np. podczas klipsowania tętniaków mózgu. Ma ona na celu ochronę mózgu przed niedokrwieniem poprzez obniżenie metabolizmu komórek nerwowych.

Umiarkowana hipotermia (moderate hypothermia, 28–32°C) – rzadziej stosowana ze względu na większe ryzyko powikłań. Może być używana w wybranych przypadkach neurochirurgii, kardiochirurgii czy chirurgii aorty. Wymaga intensywnego monitorowania i wsparcia funkcji życiowych.

Głęboka hipotermia (deep hypothermia, 20–28°C) – stosowana głównie w chirurgii serca i naczyń (np. w czasie zatrzymania krążenia podczas operacji łuku aorty). W neurochirurgii używana sporadycznie, wyłącznie w bardzo specjalistycznych ośrodkach. Wymaga zastosowania krążenia pozaustrojowego.

Opcje terapeutycznej hipotermii stosowanej w encefalopatii niedotlenieniowo niedokrwiennej (HIE)

Istnieją dwie metody terapeutycznej hipotermii: selektywne chłodzenie głowy oraz całkowite chłodzenie ciała. Docelowa temperatura ciała wynosi 34,5°C w przypadku selektywnego chłodzenia głowy i 33,5°C w przypadku całkowitego chłodzenia ciała. Temperatuzy niższe niż 32°C są mniej neuroprotektoryjne, a poniżej 30°C – bardzo niebezpieczne i mogą powodować poważne powikłania [4]. Hipotermia terapeutyczna może zmniejszyć lub opóźnić wystąpienie wtórnej niewydolności energetycznej poprzez obniżenie metabolizmu komórek mózgowych, redukcję produkcji wolnych rodników, hamowanie ekscytotoksyczności i apoptozy komórek, a tym samym zapewnienie neuroprotekcji [5].

Znaczenie hipotermii w przypadkach HIE

Zespół niedotlenieniowo-niedokrwienno (HIE) i encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienno (HIE) to schorzenia, które dotyczą dzieci urodzonych o czasie i przedwcześnie, z różną patofizjologią i różnymi zaburzeniami mózgu. HIE występuje u 1–6/1000 żywych urodzeń oraz 26/1000 żywych urodzeń w krajach rozwijających się. Około 15–20% umiera we wczesnym okresie noworodkowym, podczas gdy przeżywające dzieci mają poważne upośledzenie neurologiczne, w tym mózgowo porażenie dziecięce, padaczkę, upośledzenie

wzroku i słuchu, zaburzenia funkcji poznawczych, a także zaburzenia intelektualne, behawioralne i społeczne [3].

Najczęstszym typem urazu w przypadku HIE jest uszkodzenie obszaru działu wodnego oraz ciemnoszarych jąder, składających się z jąder podstawy i wzgórza. Urazy działów wodnych często wiążą się z podostrą asfiksją, natomiast urazy jąder podstawy – z ostrą, ciężką asfiksją [15,16].

Zdarzenie niedotlenieniowo-niedokrwienne może wystąpić przed, w trakcie lub po urodzeniu. Przyczyny mogą być związane z matką, sposobem porodu, łożyskiem i noworodkiem. Kryteria rozpoznania HIE obejmują połączenie czynników okołoporodowych, konieczność resuscytacji, standardowe badania neurologiczne, monitorowanie neurofizjologiczne, metody neuroobrazowania i markery biochemiczne. Najskuteczniejszym leczeniem HIE jest obecnie hipotermia w połączeniu z terapią farmakologiczną [3].

Hipotermia w leczeniu HIE

Encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna (HIE) u noworodków stanowi znaczne obciążenie dla opieki zdrowotnej ze względu na niekorzystne skutki neurorozwojowe z konsekwencjami na całe życie [6]. Patofizjologia HIE obejmuje stres oksydacyjny, niewydolność produkcji energii mitochondrialnej, ekscytotoksyczność glutaminergiczną i apoptozę. HIE nie jest pojedynczym zdarzeniem, ale raczej trwającym procesem powodującym śmierć komórek neuronalnych w ciągu kilku godzin do dnia po pierwotnym uszkodzeniu. W rzeczywistości można wyróżnić trzy odrębne fazy [7]. Pierwsza natychmiastowa faza (pierwotna śmierć neuronów) jest określana przez pierwotną niewydolność energetyczną podczas zdarzenia niedotlenieniowo-niedokrwinnego (HI), skutkującą niewydolnością metabolizmu oksydacyjnego, obrzękiem cytotoksycznym i akumulacją ekscytotoksyn [8]. Po przywróceniu krążenia mózgowego rozpoczyna się druga faza (faza utajona trwająca około 6 godzin). Pomiędzy 6 a 15 godziną po urazie HI następuje wtórna niewydolność energetyczna, czyli faza trzecia (opóźniona śmierć neuronów), która jest związana z encefalopatią i zwiększoną aktywnością napadową. Mechanizmy zaangażowane w tę fazę obejmują ekscytotoksyczność, apoptozę i aktywację mikrogleju [9].

Dotychczas dzieci z HIE leczone były jedynie objawowo – wspomagano oddychanie, zapewniano prawidłową perfuzję tkanek, leczono drgawki [10]. Nie było innej zaakceptowanej metody o udowodnionej skuteczności w leczeniu HIE. Hipotermia była wcześniej sporadycznie stosowana u noworodków w Szwecji,

USA i Rosji, głównie w celu reanimacji, lecz została wyparta i zapomniana po publikacji Silvermana o szkodliwości długotrwałego wyziębiania noworodków [11].

Podczas gdy hipotermia terapeutyczna (TH) jest obecnie standardem leczenia i wykazuje wyraźne korzyści, noworodki z HIE nadal doświadczają niedopuszczalnie wysokiego wskaźnika powikłań [23]. Dlatego pilnie potrzebne są terapie wspomagające w celu dalszej poprawy wyników. Do potencjalnych metod należą m.in. gazy szlachetne, leki przeciwdrgawkowe, magnez, kannabidiol, progesteron, kwas askorbinowy, witamina E, tiaminy, dieta ketogeniczna i inne nutraceutyki. Jednak większość z wymienionych substancji jest nadal badana pod kątem skuteczności w leczeniu HIE. Podstawą terapii pozostaje TH [12].

W przypadkach noworodków, które przyszły na świat po urazie niedotlenieniowo-niedokrwiennym, terapeutyczna hipotermia musi rozpocząć się w ciągu pierwszych 6 godzin po urodzeniu, gdyż badania wykazały, że stanowi to tzw. okno terapeutyczne dla zdarzenia HI [4]. Jak wspomniano wcześniej, docelowa temperatura ciała wynosi 34,5°C w przypadku selektywnego chłodzenia głowy i 33,5°C w przypadku całkowitego chłodzenia ciała dziecka.

Ocena stopnia zaawansowania w encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej

Skala stadiów HIE u niemowląt urodzonych o czasie, zaproponowana w 1976 roku przez Sarnat, jest nadal szeroko stosowana, pomimo licznych nowoczesnych metod diagnostycznych. Zgodnie z nią, na podstawie określenia świadomości, napięcia nerwowo-mięśniowego, odruchów pierwotnych, funkcji autonomicznych, drgawek, zmian EEG i czasu trwania, HIE klasyfikuje się jako łagodną, umiarkowaną i ciężką [13,14]. Stadium 1 HIE trwa mniej niż 24 godziny i charakteryzuje się nadmierną czujnością, niehamowanymi odruchami Moro i rozciągania, efektami współczulnymi i nieprawidłowym elektroencefalogramem. Stadium 2 HIE charakteryzuje się otępieniem, hipotonią, silnym zgięciem dystalnym i napadami padaczkowymi wieloogniskowymi. EEG wykazywało aperiodyczny wzór, czasami poprzedzony ciągłą aktywnością delta. Niemowlęta w stadium 3 HIE były nadpobudliwe, wiotkie, a funkcje pnia mózgu i autonomiczne były stłumione. EEG było izopotencjalne lub miało rzadkie okresowe wyładowania [14]. Kryteria zakwalifikowania do grup zaawansowania HIE znajdują się w Tabeli 1, zamieszczonej poniżej. Jak już wcześniej opisano pacjentów z HIE dzieli się na 3 stopnie zaawansowania choroby. (STAGE 1-3)

Tabela 1. Przedstawia system klasyfikacji w skali Sarnat [14]

	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Level of consciousness	Hyperalert	Lethargic or obtunded	Stuporous
Neuromuscular control			
Muscle tone	Normal	Mild hypotonia	Flaccid
Posture	Mild distal flexion	Strong distal flexion	Intermittent decerebration
Stretch reflexes	Overactive	Overactive	Decreased or absent
Segmental myoclonus	Present	Present	Absent
Complex reflexes			
Suck	Weak	Weak or absent	Absent
Moro	Strong; low threshold	Weak; incomplete; high threshold	Absent
Oculovestibular	Normal	Overactive	Weak or absent
Tonic neck	Slight	Strong	Absent
Autonomic function	Generalized sympathetic	Generalized parasympathetic	Both systems depressed
Pupils	Mydriasis	Miosis	Variable; often unequal; poor light reflex
Heart rate	Tachycardia	Bradycardia	Variable
Bronchial and salivary secretions	Sparse	Profuse	Variable
Gastrointestinal motility	Normal or decreased	Increased; diarrhea	Variable
Seizures	None	Common; focal or multifocal	Uncommon (excluding decerebration)
Electroencephalogram findings	Normal (awake)	Early: low-voltage continuous delta and theta. Later: periodic pattern (awake). Seizures: focal 1-to 1½-Hz spike-and-wave	Early: periodic pattern with isopotential phases. Later: totally isopotential
Duration	Less than 24 hr	Two to 14 days	Hours to weeks

Skala oceny była i jest przeznaczona dla niepostępujących encefalopatii, w których zdarzenie niepożądane, trwające minuty przy urodzeniu lub tygodnie przed urodzeniem, jest już zakończone. Skala wyklucza zatem trwające postępujące encefalopatie metaboliczne i trwające niedotlenienie poporodowe z powodu zaburzeń płucnych, sercowych lub hematologicznych [28]. Uprzednio artykuł [14] nie zawierał terminów jak HIE lub niedotlenienie okołoporodowe, ponieważ uważano, że skala ta ma zastosowanie w szerszym kontekście do wielu innych encefalopatii noworodkowych o podłożu metabolicznym lub zakaźnym u noworodków urodzonych o czasie, chociaż wszystkie przedstawione przypadki miały HIE [15]. Od pierwotnego opisu z 1976 r., a szczególnie w ostatniej dekadzie, różne grupy badaczy wprowadziły modyfikacje pierwotnej skali ocen w celu

korelacji z nowszymi technikami neuroobrazowania (tomografia komputerowa, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego [MRI]-skala Barkovich), monitorowaniem EEG i EEG zintegrowanym z amplitudą (aEEG) (udoskonalonym z poprzedniej skompresowanej tablicy widmowej). Zastosowanie skali uległo również zmianie wraz z pojawieniem się hipotermii terapeutycznej, która jest skuteczna, ale wymaga precyzyjnych kryteriów diagnostycznych w zakresie doboru i czasu leczenia [16].

Mechanizm neuroprotekcynego działania hipotermii terapeutycznej w HIE

Dokładny mechanizm neuroprotekcji hipotermii nie jest wystarczająco jasny, ale jest on związany ze zmniejszonym uwalnianiem glutaminianu, zmniejszonym metabolizmem i zużyciem energii w tkance mózgowej, zmniejszoną kwasicią neuronalną i wzmocnioną syntezą białek, zmniejszoną syntezą leukotrienów, zmniejszeniem uszkodzenia bariery krew–mózg i obrzękiem mózgu, hamowaniem wolnych rodników, hamowaniem apoptozy komórek i/lub hamowaniem generowania wolnych rodników i reakcją nadtlenu lipidów [18].

Mózg płodu wymaga stałego dopływu energii w postaci ATP, która uzyskuje z metabolizowania mleczanu, ciał ketonowych i glukozy. W porównaniu do dorosłych mózg płodu ma większą zdolność do tolerowania niedotlenienia–niedokrwienia (HI), ze względu na swoją zdolność do magazynowania energii w razie potrzeby. Jednak w przypadku krytycznego wyczerpania ATP mózg płodu staje się podatny na uraz. To krytyczne wyczerpanie ATP może być spowodowane przez przedłużone lub nagłe i ważne HI, pochodzące z różnych stanów (tj. przewlekłe niedotlenienie matki, stan przedrzucawkowy, zawinięcie pępowiny wokół szyi płodu, wypadnięcie pępowiny, dystocja barkowa i odklejenie łożyska), prowadzące do upośledzenia przepływu utlenionej krwi mózgowej do płodu, powodując reakcje systemowe i komórkowe [5]. Uszkodzenie mózgu HI jest ciągłym procesem, składającym się z kilku różnych faz. Gdy dochodzi do pierwotnego krytycznego niedoboru energii, rozpoczyna się niekontrolowane uwalnianie pobudzających neuroprzekazników, rozpoczynając kaskadę niedokrwinną, która uszkadza komórki neuronowe (zarówno na poziomie cytoplazmatycznym, jak i mitochondrialnym), zakłóca barierę mózgowo-krwionośną (ilość peroksydacji błonowej jest bezpośrednio związana z ciężkością wyczerpania ATP) i aktywuje ważną odpowiedź zapalną. Prowadzi to do niedoboru metabolizmu oksydacyjnego, obrzęku cytotoksycznego i akumulacji ekscytotoksyn [3]. Po przywróceniu krążenia mózgowego rozpoczyna się faza utajona, trwająca około 6 godzin,

po której następuje (6–15 godzin po HI) wtórny niedobór energii, który może trwać przez kilka dni, co zostało wspomniane poprzednio. Typowe dla tej fazy są drgawki, ponowny obrzęk cytotoksyczny, uwolnienie ekscytotoksyn, upośledzony metabolizm energii oksydacyjnej mózgu i w końcu śmierć komórek neuronowych [6].

Ocena skuteczności hipotermii terapeutycznej w obrazowaniu MRI

W badaniach wykazano, że umiarkowany lub ciężki uraz mózgu, widoczny w badaniu MRI, jest wiarygodnym wskaźnikiem prognozowania długoterminowego. System punktacji Barkovicha (ang. *Barkovich scoring system – BG/W score*) ocenia głównie jądra podstawy/wzgórze i obszary działów wodnych i może skutecznie odzwierciedlać zmiany patofizjologiczne wywołane przez ostre, głębokie i długotrwałe niedotlenienie–niedokrwienie, pomagając tym samym lekarzom ocenić ciężkość choroby i przewidzieć rokowanie dotyczące rozwoju neurologicznego dzieci [5].

Wzorce obrazowania u noworodków z niedotlenieniem dzielą się na dwie podstawowe kategorie: jedną, w której pierwotne uszkodzenie dotyczy jąder głębokiej istoty szarej, i drugą, w której uszkodzenie dotyczy głównie stref granicznych wewnątrznaczyniowych [17].

Opracowano cztery systemy punktacji w celu oceny obrazów MR uzyskanych u noworodków z niedotlenieniem: wynik jąder podstawy mózgu (BG), wynik działu wodnego (W), połączony wynik zwojów podstawy mózgu/działu wodnego (BG/W) oraz suma wyników BG i W – wynik sumowania (S). Ponadto, dla każdego pacjenta oceniono trzy sekwencje MR: ważoną T1, ważoną pierwszego echa T2 i ważoną drugiego echa T2, dla każdego systemu punktacji. Poniżej (Tabela 2) przedstawiono przykładową skalę punktacji dla oceny uszkodzeń mózgowia oraz wododziałów w obrębie czaszki u noworodków [17].

Wynik BG/W jest w stanie dokładnie rozróżnić pacjentów z dobrymi i złymi wynikami neuromotorycznymi i poznawczymi w wieku 3 i 12 miesięcy. W ciągu pierwszych 3 dni po urodzeniu pierwsze echo sekwencji ważonej T2 wydaje się być najbardziej czułą sekwencją. Sekwencja ważona T1 staje się bardziej czuła w drugiej połowie pierwszego tygodnia życia, a drugie echo sekwencji ważonej T2 staje się bardziej czułe w drugim tygodniu życia. To badanie pokazuje wykonalność wykorzystania tych systemów oceny MR do przewidywania wyników u podduszonych w czasie porodu lub ciąży noworodków [17].

Tabela 2. Przedstawia system klasyfikacji w skali Barkovicha [17]

Score	Finding
Basal ganglia (BG)	
0 =	Normal or isolated focal cortical infarct
1 =	Abnormal signal in thalamus
2 =	Abnormal signal in thalamus and lentiform nucleus
3 =	Abnormal signal in thalamus, lentiform nucleus, and perirolandic cortex
4 =	More extensive involvement
Watershed (W)	
0 =	Normal
1 =	Single focal infarction
2 =	Abnormal signal in anterior or posterior watershed white matter
3 =	Abnormal signal in anterior or posterior watershed cortex and white matter
4 =	Abnormal signal in both anterior and posterior watershed zones
5 =	More extensive cortical involvement
Basal ganglia/watershed (BG/W)	
0 =	Normal
1 =	Abnormal signal in basal ganglia or thalamus
2 =	Abnormal signal in cortex
3 =	Abnormal signal in cortex and basal nuclei (basal ganglia or thalami)
4 =	Abnormal signal in entire cortex and basal nuclei
Summation (S)	
Arithmetic sum of BG and W	
Enhancement (E)	
0 =	No enhancement
1 =	Enhancement in white matter only
2 =	Enhancement in deep gray matter nuclei
3 =	Enhancement in cerebral cortex
4 =	Enhancement in cortex and deep gray matter or white matter

W przedstawionych poniżej badaniach włączono dzieci u których rozpoznano HIE ≤ 6 godzin. Czas obserwacji noworodków wynosił 72 godziny od włączenia TH. Docelowymi temperaturami było 33–34 °C w wypadku całkowitego chłodzenia ciała (WBC – whole-body cooling), oraz 34–35 °C w wypadku selektywnego chłodzenia głowy (SHC – selective head cooling).

W badaniu prospektywnym przeprowadzonym przez Huang i in. w 2024 roku wzięło udział łącznie 153 noworodków z łagodną hipotermią, urodzonych pomiędzy wrześniem 2019 r. a wrześniem 2023 r., których losowo podzielono na grupę z łagodną hipotermią (77 przypadków) i grupę kontrolną (76 przypadków). Nie stwierdzono istotnej różnicy w danych wyjściowych, takich jak wiek ciążowy, płeć, masa urodzeniowa i wynik w skali Apgar, pomiędzy grupą z łagodną hipotermią i grupą kontrolną ($P > 0,05$). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania sepsy, arytmii, przewlekłego nadciśnienia płucnego, krwotoku płucnego i czasie trwania wentylacji mechanicznej między obiema grupami w ciągu 72 godzin po urodzeniu ($P > 0,05$). Pobyt w szpitalu i czas protrombinowy w ciągu 72 godzin po porodzie w grupie z łagodną hipotermią były dłuższe niż w grupie kontrolnej ($P < 0,05$). Wykluczono z tych grup pacjentów z: (1) wadami wrodzonymi i genetyczne choroby metaboliczne; (2) uraz czaszko-mózgowy lub umiarkowane do ciężkiego krwawienie wewnątrzczaszkowe; (3) ogólnoustrojowe wrodzone zakażenie wirusowe lub bakteryjne; (4) skłonność do krwawień samoistnych lub liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ lub ciężka niedokrwistość (hemoglobina < 100 g/l).

Dzieci z grupy kontrolnej otrzymywały rutynowe leczenie hipotermii niedokrwiennej mózgu, obejmujące utrzymywanie odpowiedniej wentylacji i natlenienia, utrzymywanie odpowiedniego ukrwienia mózgu, unikanie drastycznych wahań ciśnienia krwi, utrzymywanie odpowiedniego poziomu cukru we krwi, ograniczanie przyjmowania płynów, zapobieganie obrzękowi mózgu i kontrolowanie drgawek. Oprócz leczenia konwencjonalnego, grupa z łagodną hipotermią otrzymała leczenie łagodną hipotermią całego ciała przy użyciu urządzenia do terapii łagodną hipotermią (amerykański kontroler temperatury koca wodnego CSZ Blanketrol® III) w ciągu 6 godzin od urodzenia i kontynuowała leczenie przez 72 godziny, zgodnie z konsensusem ekspertów.

U wszystkich niemowląt wykonano badanie czaszki metodą rezonansu magnetycznego (MRI) w ciągu 72 godzin do 7 dni po urodzeniu. Badania MRI przeprowadzono przy użyciu systemu 1,5 T (GE, Sigma HD, USA), wykorzystując obrazowanie T1- i T2-zależne oraz sekwencje dyfuzyjne.

Porównano krótkoterminowe efekty kliniczne obu grup, a do analizy ciężkości uszkodzeń mózgu widocznych w obrazowaniu rezonansu magnetycznego (MRI) u obu grup dzieci zastosowano system punktacji Barkovicha. W porównaniu z grupą kontrolną, w grupie z hipotermią o łagodnym nasileniu odnotowano mniejszą częstość występowania nieprawidłowości w obrazie MRI (30% w porównaniu do 57%), umiarkowanych do ciężkich uszkodzeń mózgu w obrazie

MRI (5% w porównaniu do 28%), uszkodzeń zlewni (27% w porównaniu do 51%) oraz mediany punktacji uszkodzeń zlewni (0 w porównaniu do 1) ($P < 0,05$).

Podsumowując, badanie wykazało, że częstość występowania uszkodzeń mózgu w badaniu MRI była niższa u noworodków z łagodną hipotermią, zwłaszcza w obrębie istoty białej, co sugeruje, że leczenie hipotermią może mieć działanie neuroprotekcyjne u tych pacjentów, bez oczywistych działań niepożądanych [5].

Podobną metodologię do oceny stopnia uszkodzenia mózgowia noworodków, jak Huang i in., zastosowano w badaniu przeprowadzonym przez Gagne-Loranger i in. w 2015 roku. Noworodki urodzone planowo z depresją okołoporodową zostały skierowane i przyjęte prospektywnie na oddział intensywnej terapii noworodków w celu ewentualnego leczenia hipotermią w latach 2008–2012. Zmodyfikowany wynik skali Sarnata przy przyjęciu był skorelowany z ciężkością urazów mózgu w badaniu obrazowym mózgu i/lub autopsji. Łącznie 215 noworodków skierowano na ewentualne poddanie TH. Zgodnie z protokołem klinicznym placówki, badanie rezonansu magnetycznego mózgu (MRI) wykonano u noworodków chłodzonych po zakończeniu leczenia hipotermią, zwykle około 10. dnia życia.

Sześćdziesiąt procent pacjentów (128/215) zostało poddanych TH. Większość niepoddanych TH noworodków z dostępnym rezonansem magnetycznym mózgu (85%, 50/59) miała początkową łagodną encefalopatię, a 40% (20/50) rozwinęło uraz mózgu. Niektóre schłodzone noworodki miały początkową łagodną encefalopatię (12%, 13/108); tylko 31% (4/13) rozwinęło uraz mózgu [19].

Inną zależność pomiędzy zastosowaniem hipotermii zaobserwowano w badaniach zebranych przez Canadian Neonatal Network Investigators. W tym dużym, wieloośrodkowym, krajowym badaniu kohortowym leczenie TH po łagodnym HIE u noworodków wiązało się z dłuższym pobytem, dłuższym czasem wspomagania oddechu, ale niższą szansą na uszkodzenie mózgu w obrazowaniu w porównaniu z pacjentami nieleczonymi poprzez TH; jednak nie można tutaj wykluczyć błędu selekcji. Niekorzystne skutki TH u noworodków z łagodnym HIE są nieliczne, a terminowe rozpoczęcie i optymalne zarządzanie temperaturą są możliwe do osiągnięcia w większości ośrodków. W swej pracy dowiedli, że w grupie z łagodną hipotermią częstość występowania nieprawidłowych sygnałów MRI była niższa niż w grupie z hipotermią o łagodnym nasileniu (41% w porównaniu z 62%) [5].

Analogiczne do powyższych wyniki uzyskał Wang i in., gdzie w badaniu wzięło udział łącznie 71 noworodków z łagodną HIE, w tym 31 w grupie TH

i 40 w grupie bez TH. W porównaniu z grupą bez TH, grupa TH miała istotnie niższe wyniki w skali Apgar w 5. minucie [6 (5–7) punktów w porównaniu z 7 (5–8) punktów, $p = 0,033$], ale wyższy wskaźnik intubacji tchawicy przy urodzeniu (68%, 21/31 w porównaniu z 40%, 16/40, $p = 0,02$), wyższy wskaźnik uciśnień klatki piersiowej >30 s (39%, 12/31 w porównaniu z 15%, 6/40, $p = 0,023$), późniejsze rozpoczęcie żywienia dojelitowego [4 (3–4) dni w porównaniu z 1 (1–2) dni, $p < 0,001$], wyższy wskaźnik stosowania leków przeciwbólowych i uspokajających (45%, 14/31 w porównaniu z 18%, 7/40, $p = 0,011$) oraz dłuższy pobyt w szpitalu [12,5 (11–14) dni w porównaniu z 9 (7–13,9) dni, $p = 0,003$]. Nie odnotowano zgonów u 71 noworodków z łagodnym HIE. W grupie TH odnotowano niższą częstość występowania urazów mózgu (16%, 5/31 w porównaniu z 43%, 17/40, $p = 0,017$) i postępu encefalopatii (10%, 3/31 w porównaniu z 45%, 18/40, $p = 0,001$) niż w grupie bez TH. Wyniki te wskazują, iż TH może zmniejszyć częstość występowania uszkodzeń mózgu u noworodków z łagodną hipotermią [20].

Z kolei Ipsita R. Goswami, Hilary Whyte i sześciu innych badaczy, wykorzystując dane z Canadian Neonatal Network Investigators, przeprowadzili retrospektywne badanie kohortowe pacjentów przyjętych do trzeciorzędowych oddziałów intensywnej terapii noworodka (NICU) w Kanadzie. Do badania włączono noworodki urodzone w wieku ciążowym ≥ 35 tygodni z masą urodzeniową >1800 g, przyjęte z rozpoznaniem łagodnej encefalopatii niedotlenieniowo–niedokrwiennej (HIE) (stopień 1 według Sarnat), na której planowano się skupić, do uczestniczących NICU w okresie od stycznia 2010 do grudnia 2017 roku. Jednocześnie wykluczono noworodki z umiarkowaną lub ciężką encefalopatią, wrodzonymi chorobami nerwowo–mięśniowymi, istotnymi wadami wrodzonymi lub aberracjami chromosomowymi, a także te, dla których brakowało danych dotyczących terapii hipotermią lub stopnia encefalopatii. Łącznie 215 noworodków skierowano na możliwe schłodzenie. Sześćdziesiąt procent (128/215) zostało poddanych TH. Większość nieschłodzonych noworodków z dostępnym obrazowaniem mózgu metodą MRI (85%, 50/59) miała początkowo łagodną encefalopatię, a u 40% (20/50) rozwinęło się uszkodzenie mózgu. Niektóre schłodzone noworodki miały początkowo łagodną encefalopatię (12%, 13/108); tylko u 31% (4/13) rozwinęło się uszkodzenie mózgu. Podsumowując, wyniki wykazały, że u kilku noworodków z początkowo łagodną encefalopatią rozwinęło się późniejsze uszkodzenie mózgu, zwłaszcza gdy nie były chłodzone [21].

Z kolei w randomizowanym badaniu pilotażowym, prowadzonym przez Paolo Montaldo i in., zbadano wpływ 48- i 72-godzinnej hipotermii całego ciała

w porównaniu z normotermią na biomarkery (poziom N-acetyloasparaginianu w spektroskopii) podczas rezonansu magnetycznego wzgórza u noworodków z łagodną encefalopatią niedotlenieniowo–niedokrwienną. U 101 noworodków z łagodną HIE hipotermia całego ciała, rozpoczęta w ciągu 6 godzin od urodzenia i kontynuowana przez 48 lub 72 godziny, nie poprawiła biomarkerów MR mózgu, chociaż noworodki w grupach z hipotermią były w gorszym stanie na początku badania. W przypadku łagodnej HIE u noworodków częstość występowania uszkodzenia istoty białej w grupie z łagodną hipotermią (50%) była istotnie niższa niż w grupie z normotermią (87%), a wynik uszkodzenia istoty białej w grupie z łagodną hipotermią był również niższy niż w grupie z normotermią. Nie było statystycznie istotnej różnicy w punktacji uszkodzeń jąder głębokich pomiędzy obiema grupami dzieci [22].

Rewarming, czyli przywracanie prawidłowej temperatury ciała u pacjenta w powyższych badaniach odbywał się w klasyczny sposób tj. ogrzewanie o 0,5°C w czasie godziny.

Zastosowanie terapii łagodną hipotermią u noworodków z łagodną encefalopatią niedotlenieniowo–niedokrwienną (HIE) może wykazywać istotne działanie neuroprotektyjne. Noworodki poddane leczeniu łagodną hipotermią charakteryzowały się znacząco niższą częstością występowania zmian patologicznych w obrazowaniu MRI, w tym umiarkowanych do ciężkich uszkodzeń mózgu, w porównaniu do grupy nieleczonej. Pomimo nieco dłuższego czasu hospitalizacji i wspomagania oddechu oraz przedłużonego czasu protrombinowego w grupie leczonej hipotermią, nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych związanych z interwencją, co ma bardzo istotny wpływ na podejście klinicystów do kontynuacji rozwoju technik terapeutycznych z zastosowaniem TH oraz kontrolowania jej skuteczności przy pomocy MRI. Niemniej jednak konieczne są dalsze, wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne, aby potwierdzić długoterminową skuteczność oraz bezpieczeństwo tej interwencji, w szczególności w kontekście neurokognitywnego rozwoju dzieci.

Ocena skuteczności hipotermii terapeutycznej na podstawie obrazu klinicznego noworodków oraz badania EEG

Na słuszność zastosowania łagodnej hipotermii wskazują randomizowane, kontrolowane badania porównujące hipotermię terapeutyczną (systemową lub selektywną) z normotermią w leczeniu noworodków z HIE. Zebrane poniżej badania korzystały z identycznych środków pomiaru wyników. Pierwszorzędowym

wynikiem był złożony wynik śmierci lub długotrwałej (≥ 18 miesięcy) poważnej niepełnosprawności neurorozwojowej (mózgowe porażenie dziecięce; opóźnienie rozwoju [< 2 SD] poniżej średniej w *Mental Developmental Index* (MDI) w *Bayley Scales of Infant Development II* [BSID-II], wynik w *Cognitive Scale* lub *Language Composite Scale* w BSID-III, ocena Griffithsa, iloraz Brunet-Lézine lub *Gesell Child Development Age Scale*; lub upośledzenie intelektualne [IQ < 2 SD poniżej średniej], ślepotą [wzrok $< 6/60$ w obu oczach] lub głuchota odbiorcza wymagająca wzmocnienia).

Drugorzędne wyniki obejmowały niezależne badanie każdego składnika pierwotnego wyniku, przeżycie z prawidłową funkcją neurologiczną (brak mózgowego porażenia dziecięcego, prawidłowy rozwój [nie < 1 SD poniżej średniej w wyżej wymienionych standaryzowanych testach], prawidłowy wzrok i prawidłowy słuch). Ponadto ustalono, czy nasilenie encefalopatii lub metoda chłodzenia modyfikowały wpływ hipotermii na złożony wynik zgonu lub poważnej niepełnosprawności. Stopień encefalopatii oceniano na podstawie badania klinicznego lub zintegrowanej amplitudowo elektroencefalografii (aEEG), które uznawano za równoważne.

Łącznie 1214 noworodków z umiarkowanym do ciężkiego HIE zostało zrandomizowanych w uwzględnionych badaniach. Podane badania miały podobne kryteria włączenia, w tym dowody na niedotlenienie okołoporodowe i umiarkowane do ciężkiego HIE (Tabela 1).

Noworodki, u których zgłoszono łagodne HIE, zostały wyłączone z tego przeglądu. Trzy badania obejmowały również nieprawidłowe aEEG jako kryterium włączenia.

Noworodki były w co najmniej 35. tygodniu ciąży w jednym badaniu, co najmniej 36. tygodniu w czterech badaniach i co najmniej 37. tygodniu w pozostałych dwóch badaniach. Cztery badania stosowały całkowite chłodzenie ciała, a trzy badania stosowały selektywne chłodzenie głowy z łagodną hipotermią ogólnoustrojową. We wszystkich uwzględnionych badaniach losowy przydział i hipotermię rozpoczęto w ciągu 6 godzin po urodzeniu. Hipotermię terapeutyczną utrzymywano przez 72 godziny, z wyjątkiem badania przeprowadzonego przez Gunn i in., w którym chłodzenie przerywano między 48. a 72. godziną, jeśli noworodek wracał do zdrowia neurologicznego. Ogrzewanie następowało stopniowo, nie szybciej niż o $0,5^{\circ}\text{C}$ na godzinę, aż do normalizacji temperatury w pięciu badaniach; bierne ogrzewanie było dozwolone w jednym badaniu. Proces ogrzewania był niejasny w badaniu przeprowadzonym przez Gunn i in.

Całkowite chłodzenie ciała osiągnięto albo za pomocą koców chłodzących umieszczonych pod noworodkami, albo za pomocą kompresów żelowych, a selektywne chłodzenie głowy uzyskano za pomocą czapki chłodzącej (Tabela 1). Warto zaznaczyć, że badanie przeprowadzone przez Gunna i in. było ograniczone małą liczebnością próby [23,24,25,26,27,28,29].

Pierwotny wynik został oceniony we wszystkich 7 badaniach uwzględnionych w tym przeglądzie, obejmujących 1214 noworodków. Hipotermia terapeutyczna zmniejszyła ryzyko złożonego wyniku zgonu lub poważnej niepełnosprawności neurorozwojowej w wieku 18 miesięcy (RR 0,76; 95% CI 0,69–0,84; NNT 7; 95% CI 5–10; $I^2 = 0\%$; Wykres 1).

Wśród noworodków, które przeżyły do 18. miesiąca życia, u tych leczonych hipotermią odnotowano znacznie niższe wskaźniki poważnej niepełnosprawności (RR 0,68; 95% CI 0,56–0,83; NNT 8; 95% CI 5–16; $I^2 = 12\%$; Wykres 2), mózgowego porażenia dziecięcego (RR 0,62; 95% CI 0,49–0,78; NNT 8; 95% CI 6–16; $I^2 = 33\%$; Wykres 2), opóźnienia rozwojowego (RR 0,66; 95% CI 0,52–0,82; NNT 8; 95% CI 5–18; $I^2 = 25\%$; Wykres 2) i ślepoty (RR 0,56; 95% CI 0,33–0,94; NNT 23; 95% CI 12–207; $I^2 = 0\%$; Wykres 2). Odsetek głuchoty wynosił 3,7% u noworodków leczonych hipotermią i 5,8% u noworodków leczonych normotermią, co sugeruje ochronny efekt hipotermii, który nie był statystycznie istotny (RR 0,64; 95% CI 0,32–1,27; $I^2 = 0\%$; Wykres 2).

Terapeutyczna hipotermia zwiększyła przeżywalność przy prawidłowej funkcji neurologicznej (RR 1,63; 95% CI 1,36–1,95; NNT 7; 95% CI 5–11; $I^2 = 0\%$; Wykres 3). Hipotermia zmniejszyła ryzyko zgonu lub poważnej niepełnosprawności zarówno u noworodków z umiarkowaną HIE (RR 0,67; 95% CI 0,56–0,81; NNT 6; 95% CI 4–11; $I^2 = 0\%$; Wykres 4), jak i u noworodków z ciężką HIE (RR 0,83; 95% CI 0,74–0,92; NNT 7; 95% CI 5–16; $I^2 = 0\%$; Wykres 4).

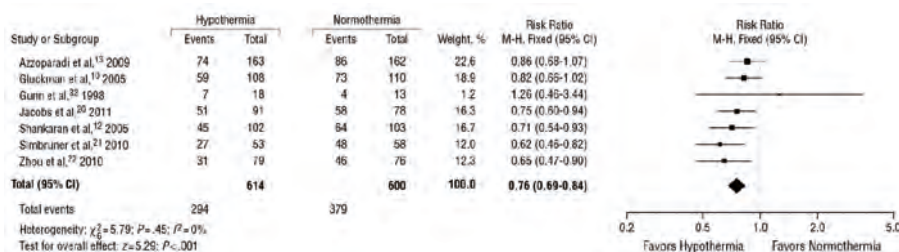
Ryzyko zgonu lub poważnej niepełnosprawności neurorozwojowej zostało zmniejszone zarówno przez całkowite schłodzenie ciała (RR 0,75; 95% CI 0,66–0,85; NNT 6; 95% CI 4–11), jak i selektywne chłodzenie głowy (RR 0,77; 95% CI 0,65–0,93; NNT 7; 95% CI 4–21), w porównaniu z normotermią [23,24,25,26,27,28,29].

Tabela 3. W tabeli wykazano kryteria włączenia do badań [23,24,25,26,27,28,29]

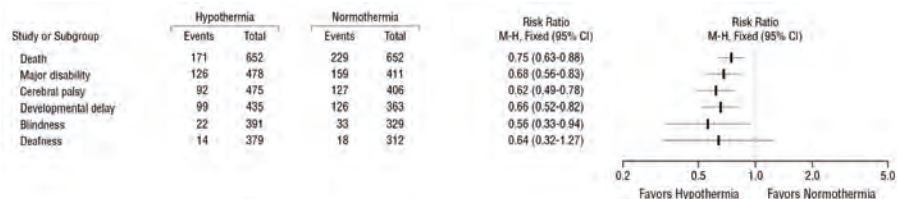
Source	Characteristics	Description
Azceparadi et al. ¹³ 2009	Inclusion	GA $\geq$ 36 weeks with PHI, moderate to severe encephalopathy, and abnormal background on aEEG
	Exclusion	Major congenital abnormalities or >6 h of age
	Intervention	Hypothermia group (n=163): cooling blanket to maintain rectal temperature 33°C-34°C Control group (n=162): radiant heaters to maintain rectal temperature 37.0°C $\pm$ 0.2°C
Gluckman et al. ¹⁴ 2005	Primary outcome	Death or severe neurodevelopmental disability in survivors at 18 mo of age
	Inclusion	GA $\geq$ 36 weeks with PHI, moderate to severe encephalopathy, and abnormal background on aEEG
	Exclusion	Major congenital abnormalities >5.5 h of age, received prophylactic anticonvulsants, BW $<$ 1800 g, HC $<$ 2 SD for gestation if BW and length > -2 SD, or critically ill and unlikely to benefit from intensive care
Gunn et al. ¹⁵ 1998	Intervention	Hypothermia group (n=115): cooling cap to maintain rectal temperature 34°C-35°C Control group (n=118): radiant warmer to maintain rectal temperature 36.8°C-37.2°C
	Primary outcome	Mortality and severe neurodevelopmental disability in survivors at 18 mo of age
	Inclusion	GA $\geq$ 37 weeks with PHI and encephalopathy
Jacobs et al. ¹⁶ 2011	Exclusion	Major congenital abnormality or metabolic diseases
	Intervention	Hypothermia group (n=18): cooling cap with sequential randomization of rectal temperature to 36.0°C-36.5°C (n=8) then to 35.5°C-35.9°C (n=6), then to 34.5°C-35.4°C (n=6) Control group (n=13): radiant warmer to maintain rectal temperature 36.8°C-37.2°C
	Primary outcome	Acute adverse effects, long-term neurodevelopmental outcomes were also reported
Shankaran et al. ¹⁷ 2005	Inclusion	GA $\geq$ 36 weeks with PHI and moderate or severe encephalopathy
	Exclusion	Major congenital abnormalities >6 h of age, BW $<$ 2 kg, overt bleeding, required $>80\%$ oxygen, death was imminent, or therapeutic hypothermia had commenced before assessment
	Intervention	Hypothermia group (n=113): refrigerated gel packs to maintain rectal temperature 33°C-34°C Control group (n=111): radiant warmer to maintain rectal temperature 36.8°C-37.3°C
Simbruner et al. ¹⁸ 2010	Primary outcome	Mortality or major sensorineural disability in survivors at 2 y of age
	Inclusion	GA $\geq$ 36 weeks with PHI <6 h of age, and encephalopathy or seizures
	Exclusion	Major congenital abnormalities, BW $<$ 1800 g, or >6 h of age
Zhou et al. ¹⁹ 2010	Intervention	Hypothermia group (n=102): cooling blanket to maintain esophageal temperature 33°C-34°C Control group (n=106): standard care to maintain esophageal temperature 36.5°C-37.0°C
	Primary outcome	Death or moderate or severe disability in survivors at 18 to 21 mo of age
	Inclusion	GA $\geq$ 36 weeks, PHI, encephalopathy, and abnormal EEG or aEEG findings
Zhou et al. ²⁰ 2013	Exclusion	Major congenital malformations, >5.5 h of age, received anticonvulsant therapy, BW $<$ 1800 g, HC less than the third percentile for GA if BW and length are greater than the third percentile, imperforate anus, or gross hemorrhage
	Intervention	Hypothermia group (n=64): cooling mattress to maintain rectal temperature 33°C-34°C Control group (n=65): an open care unit to maintain rectal temperature 36.5°C-37.5°C
	Primary outcome	Death or severe disability in survivors at 18 to 21 mo of age
Zhou et al. ²¹ 2010	Inclusion	GA $\geq$ 37 weeks, BW $\geq$ 2500 g, PHI, and encephalopathy
	Exclusion	Major congenital abnormalities, signs of infection, other causes of encephalopathy or severe anemia
	Intervention	Hypothermia group (n=113): cooling cap to maintain nasopharyngeal temperature 34°C $\pm$ 0.2°C and rectal temperature 34.5°C-35°C Control group (n=116): radiant warmer to maintain rectal temperature 36.0°C-37.5°C
Zhou et al. ²² 2010	Primary outcome	Death and severe disability at 18 mo of age
	Inclusion	GA $\geq$ 36 weeks with PHI, moderate to severe encephalopathy, and abnormal background on aEEG
	Exclusion	Major congenital abnormalities or >6 h of age

Abbreviations: aEEG, amplitude-integrated electroencephalogram; BW, birth weight; CCG, electroencephalogram; GA, gestational age; IIC, head circumference; PHI, peripartum hypoxia-ischemia.

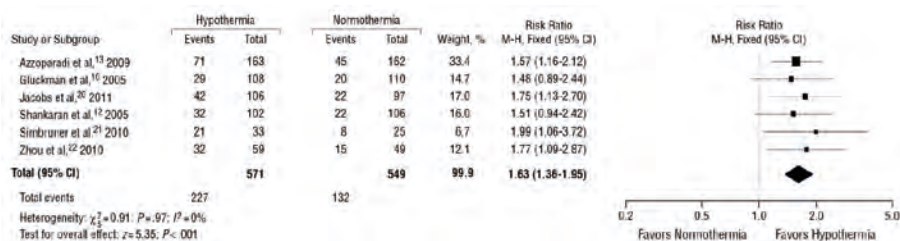
¹³The included studies provide therapeutic hypothermia for 72 h except in the trial reported by Gunn et al.¹⁵ where cooling was discontinued between 48 and 72 h if newborns recovered neurologically. Newborns with mild encephalopathy were excluded from the analysis.



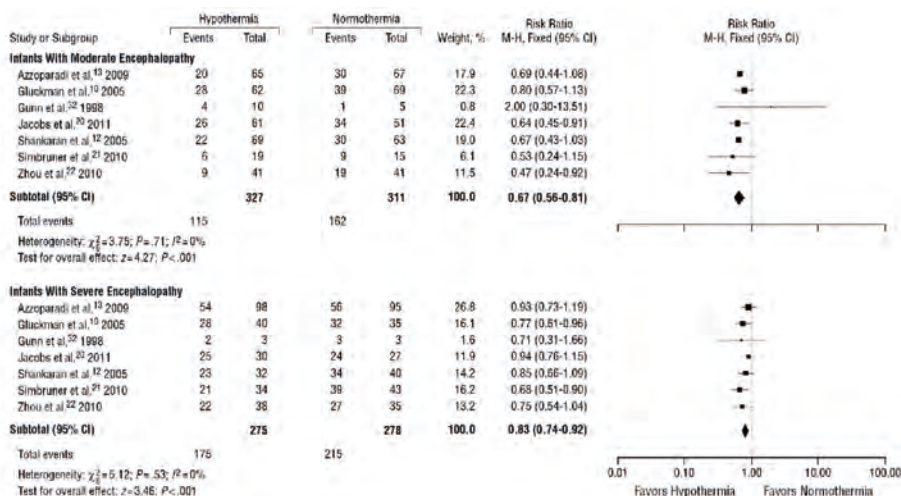
Wykres 1. Na wykresie wykazano zależność między śmiertelnością oraz występowaniem ciężkiej niepełnosprawności między pacjentami poddanymi TH a pacjentami w normotermii. [23]



Wykres 2. Na wykresie przedstawiono zależność między występowaniem poważnej niepełnosprawności mózgowego porażenia dziecięcego, opóźnienia rozwojowego, ślepoty oraz głuchoty między pacjentami poddanymi hipotermii, a leczonymi w normotermii. [23]



Wykres 3. Ukazuje różnicę między zastosowaniem hipotermii, a zwiększeniem przeżywalności przy prawidłowej funkcji neurologicznej [23]



Wykres 4. Na wykresie przedstawiono, że hipotermia zmniejszyła ryzyko zgonu lub poważnej niepełnosprawności zarówno u noworodków z umiarkowaną HIE, jak i u noworodków z ciężką HIE. [23]

W nierandomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Montaldo i in. skanowanie MR przeprowadzono między 4. a 14. dniem życia na skanerze 3T (Philips, GE lub Siemens) z ujednoliconymi protokołami. Istotny w tym badaniu, poza samym obrazem MRI, jest jednak dla tej pracy wpływ hipotermii na wskaźniki uszkodzenia tkanki mózgowej, takie jak stosunek Lac/NAA. W badaniu wzięło udział łącznie 47 dzieci z łagodnym HIE, które poddano badaniu neurologicznemu NICHD, które wykonano w ciągu 6 godzin po urodzeniu.

Spośród nich 15 (32%) nie było chłodzonych ($n = 10$) lub było chłodzonych przez mniej niż 12 godzin ($n = 5$, mediana czasu chłodzenia 3 godziny, IQR 3–10), a 32 (68%) było chłodzonych przez 72 godziny. Podstawowe cechy chłodzonych i niechłodzonych dzieci były podobne, poza znacząco niższymi wynikami w skali Apgar po 10 minutach u chłodzonych dzieci ($p = 0,02$). Pobyt w szpitalu był znacząco dłuższy w przypadku chłodzonych dzieci ($p = 0,04$). Osiem (25%) chłodzonych dzieci i jedno (6%) niechłodzone miało umiarkowanie nieprawidłowy wynik amplitudowo zintegrowanej elektroencefalografii (aEEG) w ciągu 6 godzin życia ($p = 0,2$). U czterech (8,5%) niemowląt z łagodnym HIE i prawidłowym aEEG wystąpiły drgawki po 6 godzinach życia. Jedno z nich (przypadek 4) było następnie schładzane przez 72 godziny, począwszy od 10. godziny życia.

W badaniu konwencjonalnym MRI 29 z 47 (61%) niemowląt miało nieprawidłową istotę białą. Wyniki zmian w istocie białej u niemowląt nieschłodzonych (średnia 1,3; SD 0,7) były istotnie wyższe niż u niemowląt w pełni schłodzonych (średnia 0,5; SD 0,6; $p = 0,01$). Nieprawidłową istotę białą zaobserwowano u 50% (16/32) schłodzonych niemowląt i 87% (13/15) nieschłodzonych niemowląt ($p = 0,02$). Nie stwierdzono istotnych różnic w stosunkach wzgórzowych Lac/NAA między dwiema grupami ($p = 0,21$).

Tylko u dwojga niemowląt z łagodnym HIE, które nie były poddane schłodzeniu, stwierdzono podwyższony ($\geq 0,22$) stosunek Lac/NAA, wskazujący na znaczne uszkodzenie jąder głębokich mózgu i wysokie ryzyko niekorzystnych wyników neurorozwojowych. Wszystkie stosunki Lac/NAA były poniżej tego progu u schłodzonych niemowląt [31].

W tym wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu obserwacyjnym 47 niemowląt z łagodnym HIE w wieku 6 godzin, chłodzone niemowlęta miały mniej uszkodzeń istoty białej i lepsze wskaźniki metaboliczne wzgórza w porównaniu do niemowląt niechłodzonych, pomimo niższych wyników Apgar w 10. minucie. U czterech z 15 niechłodzonych niemowląt wystąpiły drgawki i rozwinęły się umiarkowane HIE po 6 godzinach życia. Różnice w uszkodzeniach mózgu

między chłodzonymi i niechłodzonymi niemowlętami utrzymywały się nawet po wykluczeniu tych niemowląt.

Do tej pory przeprowadzono tylko ograniczone badania opisujące charakter urazu w łagodnym HIE i wpływ terapii chłodzącej. Poprzednie badania wykazały, że niemowlęta z łagodnym HIE mają głównie uszkodzenie istoty białej, podczas gdy niemowlęta z umiarkowanym lub ciężkim HIE częściej mają uszkodzenie jąder podstawy i wzgórz [30,31]. Prawdopodobnie odzwierciedla to różne mechanizmy leżące u podłoża choroby, ponieważ uszkodzenie istoty białej jest zwykle związane z podostrą hipoksją, podczas gdy uszkodzenie jąder głębokich jest związane z ostrą głęboką asfiksją [32]. Jednak w badaniach na niemowlętach z umiarkowanym lub ciężkim HIE żadne z niemowląt nie było chłodzone, dlatego nie było możliwe zbadanie wpływu chłodzenia w łagodnym HIE.

Badanie to pokazuje, iż całkowite chłodzenie ciała rozpoczęte w ciągu 6 godzin od urodzenia i kontynuowane przez 72 godziny zmniejsza zaburzenia metabolitów mózgowych i uszkodzenia istoty białej mózgu widoczne w MRI. U niewielkiej części niechłodzonych dzieci z łagodnym HIE mogą wystąpić drgawki po 6 godzinach życia i przejść do umiarkowanego HIE [33].

Jednakże stosowanie nawet delikatnej TH może wiązać się z działaniami niepożądanymi, w przypadku badania Huang i in. były to dłuższy czas hospitalizacji i wydłużony czas protrombiny. Natomiast w randomizowanym badaniu kontrolnym przeprowadzonym przez Garegrat i in. na noworodkach chłodzonych przez WBC wykazano krótkoterminowy wzrost ryzyka wystąpienia u dzieci : hipotensji, trombocytopenii, koagulopatii, utrzymującego się stanu metabolicznego kwasicy, martwicy podskórnej tkanki tłuszczowej, oraz wydłużonych okresów wentylacji, pobytów na OIT, użycia opioidów, zaburzeń czynności wątroby, serca, etc [34].

Podsumowując, hipotermia terapeutyczna jest przełomową techniką neuroprotekcijną, wskazaną u noworodków z niedotlenieniem okołoporodowym i encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwinną [4]. Nieustannie prowadzone są badania nad idealnym dostosowaniem TH do stanu klinicznego pacjenta. W przypadku zastosowania TH w HIE należy uwzględnić współtowarzyszące stany chorobowe, urazy okołoporodowe czy wady genetyczne pacjenta. Jednoznacznie wskazują, że terapeutyczna hipotermia, zarówno w formie całkowitego chłodzenia ciała, jak i selektywnego chłodzenia głowy, istotnie redukuje ryzyko zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności neurorozwojowej u noworodków z umiarkowaną i ciężką encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwinną (HIE).

Efektywność tej interwencji potwierdzają jednolite kryteria włączenia oraz spójność pomiarów wyników klinicznych, obejmujących rozwój poznawczy,

ruchowy, słuch i wzrok, oceniane po ukończeniu 18. miesiąca życia. Ponadto, perspektywne dane obserwacyjne sugerują, że chłodzenie może przynosić korzyści także w grupie noworodków z łagodnym HIE poprzez ograniczenie uszkodzeń istoty białej oraz poprawę wskaźników metabolizmu wzgórza, choć w tej populacji potrzeba dalszych badań randomizowanych.

REFERENCJE

1. Karnatovskaia LV, Wartenberg KE, Freeman WD. Therapeutic hypothermia for neuroprotection: history, mechanisms, risks, and clinical applications. *Neurohospitalist*. 2014;4(3):153-163. doi:10.1177/1941874413519802
2. Gunn AJ, Laptook AR, Robertson NJ, et al. Therapeutic hypothermia translates from ancient history into practice. *Pediatr Res*. 2017;81(1-2):202-209. doi:10.1038/pr.2016.198
3. Ristovska S, Stomnaroska O, Danilovski D. Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) in term and preterm infants. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2022;43(1):77-84. doi:10.2478/prilozi-2022-0013
4. Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6 Suppl 1):S78-S83. doi:10.1016/j.jpeds.2015.07.004
5. Huang J, Ding YL, Gao L, Zhu Y, Lin YY, Lin XZ. Efficacy of therapeutic hypothermia on mild neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective randomized controlled study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2024;26(8):803-810. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2401031
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. *Obstet Gynecol*. 2014;123:896-901. doi:10.1097/01.AOG.0000445580.65983.d2
7. Favié LMA, Cox AR, van den Hoogen A, et al. Nitric oxide synthase inhibition as a neuroprotective strategy following hypoxic-ischemic encephalopathy: evidence from animal studies. *Front Neurol*. 2018;9:258. doi:10.3389/fneur.2018.00258

8. Wassink G, Gunn ER, Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Front Neurosci.* 2014;8:40. doi:10.3389/fnins.2014.00040
9. Liu F, McCullough LD. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34:1121-1130. doi:10.1038/aps.2013.89
10. Gulczyńska E, Kęsiak M, Kryszczyńska J, et al. First application of therapeutic hypothermia in Poland – selective head cooling (Cool-Cap) with moderate body hypothermia in a newborn with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ginekol Pol.* 2012;83:384-387.
11. Silverman W, Fertig J, Berger A. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics.* 1958;22:876-886.
12. Korf JM, McCullough LD, Caretti V. A narrative review on treatment strategies for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Transl Pediatr.* 2023;12(8):1552-1571. doi:10.21037/tp-23-253
13. Mrelashvili A, Russ JB, Ferriero DM, et al. The Sarnat score for neonatal encephalopathy: looking back and moving forward. *Pediatr Res.* 2020;88:824-825. doi:10.1038/s41390-020-0928-0
14. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696-705. doi:10.1001/archneur.1976.00500100030012
15. Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Fajardo C, et al. Sarnat Grading Scale for neonatal encephalopathy after 45 years: an update proposal. *Pediatr Neurol.* 2020;113:75-79. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.014
16. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005;353(15):1574-1584. doi:10.1056/NEJMoa050632
17. Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, et al. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(1):143-149.
18. Wang Q, Lv H, Lu B, et al. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: emerging therapeutic strategies based on pathophysiologic phase of the

- injury. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(21):3685-3692. doi:10.1080/14767058.2018.1478950
19. Gagne-Loranger M, Sheppard M, Ali N, et al. Newborns referred for therapeutic hypothermia: association between initial degree of encephalopathy and severity of brain injury. *Am J Perinatol.* 2016;33(2):195-202. doi:10.1055/s-0035-1563712
20. Wang Z, Zhang D, Zhang P, et al. Safety and efficacy of therapeutic hypothermia in neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):530. doi:10.1186/s12887-023-04365-8
21. Goswami IR, Whyte H, Wintermark P, et al. Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Perinatol.* 2020;40(2):275-283. doi:10.1038/s41372-019-0551-2
22. Montaldo P, Cirillo M, Burgod C, et al; COMET Trial Group. Whole-body hypothermia vs targeted normothermia for neonates with mild encephalopathy: a multicenter pilot randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(5):e249119. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.9119
23. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(6):558-566. doi:10.1001/archpediatrics.2011.1772
24. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1349-1358. doi:10.1056/NEJMoa0900854
25. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9460):663-670. doi:10.1016/S0140-6736(05)17946-X
26. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics.* 1998;102(5):1098-1106. doi:10.1542/peds.102.5.1098

27. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, et al; Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(8):692-700. doi:10.1001/archpediatrics.2011.43
28. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, et al. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics.* 2010;126(4):e771-e778. doi:10.1542/peds.2009-2441
29. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr.* 2010;157(3):367-372. doi:10.1016/j.jpeds.2010.03.030
30. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* 2005;146:453-460. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.026
31. Am L, Chau V, Poskitt KJ, et al. White matter injury in term newborns with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2009;65:85-89. doi:10.1203/PDR.0b013e31818c13f1
32. Sie LT, van der Knaap MS, Oosting J, et al. MR patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal or postnatal asphyxia. *Neuropediatrics.* 2000;31:128-136. doi:10.1055/s-2000-7496
33. Montaldo P, Lally PJ, Oliveira V, et al. Therapeutic hypothermia initiated within 6 hours of birth is associated with reduced brain injury on MR biomarkers in mild hypoxic-ischaemic encephalopathy: a non-randomised cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(5):F515-F520. doi:10.1136/archdischild-2018-316040
34. Garegrat, R., Montaldo, P., Burgod, C. et al. Whole-body hypothermia in mild neonatal encephalopathy: protocol for a multicentre phase III randomised controlled trial. *BMC Pediatr* 24, 460 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04935-4>

OPTYCZNA KOHERENTNA TOMOGRAFIA W DIAGNOSTYCE CHOROBY ALZHEIMERA

**Mateusz Ordowski, Julia Kaźmierczak, Zofia Osiełczak,
Julia Mikolas, Katarzyna Osak, Mateusz Olek**

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

Abstrakt: Choroba Alzheimer'a to przewlekłe schorzenie neurodegeneracyjne, stanowiące poważne wyzwanie epidemiologiczne i kliniczne. Jej wczesne wykrycie jest trudne, ponieważ procesy patologiczne rozwijają się przed pojawieniem objawów klinicznych m. in. zaburzeń funkcji poznawczych. Siatkówka oka, jej mikrokrążenie oraz nerw wzrokowy, ze względu na wspólne pochodzenie, stanowią przedłużenie ośrodkowego układu nerwowego, co umożliwia identyfikację zmian neurodegeneracyjnych, w tym związanych z chorobą Alzheimer'a. Dzięki innowacyjnej metodzie optycznej koherentnej tomografii możliwe jest nieinwazyjne obrazowanie narządu wzroku, w tym siatkówki i jej warstw, naczyńiówki, plamki żółtej, tarczy nerwu wzrokowego oraz szczegółów unaczynienia tych struktur. U pacjentów z chorobą Alzheimer'a w obszarach tych obserwuje się specyficzne zmiany, co sugeruje wykorzystanie jako markerów choroby, w tym jej wczesnych stadiów. W rozdziale omówiono rolę i potencjał optycznej koherentnej tomografii w diagnostyce i monitorowaniu narządu wzroku w chorobie Alzheimer'a, uwzględniając ideę i podstawy tej techniki, jej rodzaje, zastosowania oraz możliwości integracji z rozwiązaniami sztucznej inteligencji.

Słowa kluczowe: diagnostyka okulistyczna, OCT, choroby neurodegeneracyjne, siatkówka

Abstract: Alzheimer's disease is a chronic, neurodegenerative disorder that poses a significant epidemiological and clinical challenge. Its early detection is difficult, as pathological processes develop before the onset of clinical symptoms, including cognitive impairment. The retina, its microcirculation, and the optic nerve, due to their common embryonic origin, are an extension of the central nervous system, enabling the identification of neurodegenerative changes, including those associated with Alzheimer's disease. Optical coherence tomography, an innovative imaging technique, allows for the non-invasive visualization of ocular structures, including the retina and its layers, the choroid, the macula, the optic nerve head, and the vascular details of these structures. In patients with Alzheimer's disease, specific changes have been observed in these areas, suggesting their potential use as biomarkers of the disease, including its early stages. In this section, the role and potential of optical coherence tomography in the diagnosis and monitoring of ocular structures in Alzheimer's disease are discussed, considering the principles and foundations of this technique, its types, applications, and the possibilities of integration with artificial intelligence-based solutions.

Keywords: ophthalmic diagnostics, OCT, neurodegenerative diseases, retina

WPROWADZENIE

Wskazuje się, że oko to nie tylko narząd wzroku, ale również „okno do mózgu” umożliwiające uzyskiwanie cennych informacji dotyczących stanu ośrodkowego układu nerwowego [1][2]. Badania obrazowe w okulistyce zyskują coraz większe znaczenie w kontekście diagnostyki – zwłaszcza wczesnej oraz monitorowania schorzeń powiązanych także z układem nerwowym i neurodegeneracyjnych, takich jak stwardnienie rozsiane lub choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer's Disease*, AD). Wśród stosowanych technik szczególną rolę odgrywa tutaj optyczna koherentna tomografia (ang. *Optical Coherence Tomography*, OCT) jako czuła, precyzyjna i nieinwazyjna metoda obrazowania, umożliwiająca ocenę struktur, m. in.: rogówki, tęczówki, warstw siatkówki, jak również unerwienia i unaczynienia narządu wzroku. Wyniki badań, obserwacji i analiz mogą pozwolić na efektywne wykrywanie oraz ocenę stopnia zaawansowania i postępu zmian lub schorzeń w układzie nerwowym, szczególnie biorąc pod uwagę charakterystyczne biomarkery tego typu patologii w obrębie narządu wzroku [1].

W niniejszym rozdziale przedstawiono znaczenie OCT w diagnostyce AD. Analizę oparto na publikacjach dostępnych w bazie PubMed z lat 2015–2025, wyszukiwanych za pomocą słów kluczowych związanych z OCT i AD. Uwzględniano prace oryginalne oraz przeglądowe, w języku angielskim i polskim. Przedstawiono charakterystyczne zmiany w obrębie narządu wzroku powiązane z AD, podkreślając rolę i potencjał OCT, jako narzędzia w diagnostyce i monitorowaniu okulistycznych markerów tej choroby. Ponadto omówiono ideę i podstawy fizyczne tej innowacyjnej techniki obrazowania, jej rodzaje, praktyczną realizację i zastosowania, szczególną uwagę zwracając na obszar okulistyki. Przedstawiono także charakterystykę AD jako choroby neurodegeneracyjnej, uwzględniając epidemiologię, diagnostykę i leczenie tego schorzenia stanowiącego współcześnie istotny problem społeczny.

TECHNIKA OCT

Idea i podstawy fizyczne

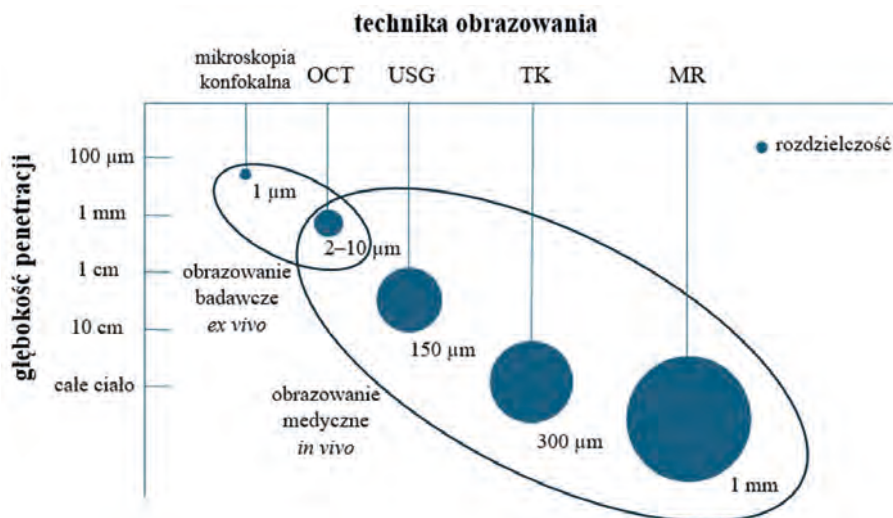
OCT jest stosunkowo nową techniką bezkontaktowego obrazowania w wysokiej rozdzielczości pozwalającą na nieinwazyjne obrazowanie przekrojowe [3][4]. Zasada działania obrazowania OCT jest często zestawiana z podstawami obrazowania ultrasonograficznego (USG) [3]. Rejestrowane są wstecznie rozproszone

fale, a ich opóźnienie lub zmiana spektralna są mierzone w celu określenia głębokości odbicia. USG wykorzystuje ultradźwięki, natomiast w OCT wykorzystywane jest światło z zakresu bliskiej podczerwieni, które porusza się szybciej niż ultradźwięki. Podobna jest także terminologia dotycząca obrazowania: skan A i skan B. Skan A (ang. *amplitude scan*) to podstawowy sposób obrazowania (jednowymiarowy), w którym oceniane jest odbicie fali wzdłuż jednej osi (oś z), czyli w głąb próbki. Nakładanie na siebie skanów A tworzy skan B (ang. *brightness scan*), który jest obrazem przekrojowym (dwuwymiarowym) próbki. Tworzony jest on poprzez skanowanie wiązką światła poprzecznie przez próbkę [3][4][5]. Zebrane serie obrazów dwuwymiarowych mogą posłużyć w celu obrazowania obiętościowego trójwymiarowego obiektu [6]. Trzeba jednak zaznaczyć, że technika USG umożliwia obrazowanie struktur położonych głębiej w organizmie. Efekty absorpcji i rozpraszania optycznego często ograniczają możliwą do obrazowania głębokość w OCT. Do dostarczenia wiarygodnych pomiarów w pełnym zakresie głębokości obrazowania, światło pochodzące ze źródła musi być w stanie przeniknąć próbkę na głębokość równą zakresowi obrazowania [6]. Wykorzystywane światło w zakresie spektralnym bliskiej podczerwieni pozwala na penetrację do głębokości kilku milimetrów (1–10 mm), co determinuje praktyczne zastosowanie OCT przede wszystkim w okulistyce, dermatologii oraz angiografii [4]. Użytkiwana rozdzielczość obrazu przewyższa jednak inne metody obrazowania, takie jak USG, rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance*, MR) czy tomografia komputerowa (TK). Rozdzielczość w zakresie 5–20 μm dorównuje rozdzielczości mikroskopów konfokalnych [3]. Na rycinie 1 przedstawiono porównanie rozdzielczości i głębokości penetracji OCT w zestawieniu z innymi technikami obrazowania biomedycznego.

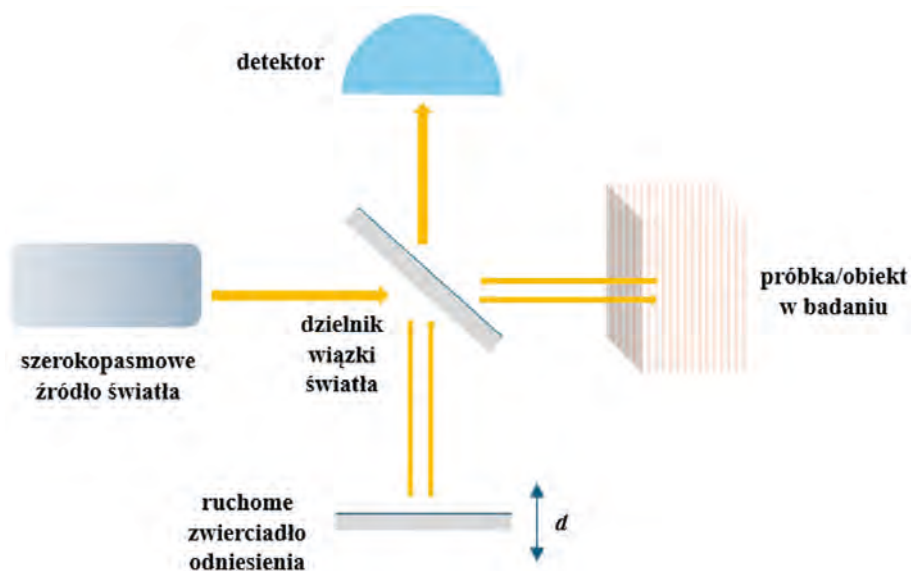
Rozdzielczość poosiowa (głębia, w osi z) i poprzeczna obrazu są niezależne od siebie. Podczas mapowania w kierunkach poprzecznych (w osiach x/y) wiązka światła o szerokim paśmie zostaje skupiona na małym punkcie (o średnicy kilku μm) i skanowana po powierzchni próbki. Rozdzielczość poprzeczna jest zależna od rozmiaru plamki wiązki skanującej, a także od optyki ogniskującej, apertury numerycznej, gęstości próbkowania i amplitudy skanowania systemu skanującego. Natomiast rozdzielczość poosiowa jest związana z koherencyjnymi właściwościami źródła światła. Wynika to z interferometrycznej metody pomiaru a nie charakterystyki układu optyki skupiającej. Połączenie tych czynników umożliwia obrazowanie siatkówki pomimo ograniczeń ze strony źrenicy [3][4].

Ze względu na prędkość światła, opóźnienia odbitych fal nie można mierzyć bezpośrednio. W konsekwencji pośrednio mierzy się opóźnienie czasowe,

wykorzystując interferometrię niskokoherentną, która jest podstawową zasadą OCT. Koherencja czasowa jest właściwością źródła światła i charakteryzuje czasową ciągłość „paczek” fal wysyłanej przez źródło i mierzonej w danym punkcie przestrzeni. Niska koherencja czasowa oznacza, że fale elektromagnetyczne utrzymują stałą relację fazową tylko przez ograniczony czas, a w konsekwencji posiadają ograniczoną długość koherencji [3]. Używany w tym rozwiązaniu układ analogiczny do interferometru Michelsona dzieli światło wychodzące ze źródła na dwie wiązki: referencyjną (biegnącą do ramienia odniesienia) i próbki (biegnąca do ramienia z badanym obiektem). Światło z każdego ramienia jest odbijane z powrotem i łączone na detektorze [3][4][5], gdzie zarejestrowana może zostać interferencja fal. Fale koherentne nakładają się, a ich amplitudy pola elektromagnetycznego wchodzą ze sobą w interakcje tzn. wzmacniają się lub znoszą nawzajem albo przyjmują stan pośredni [3]. Interferencja fal niskokoherentnych jest obserwowana, jeżeli różnica w długościach dróg optycznych wynosi mniej niż długość koherencji źródła światła [3][5]. Interferencja światła moduluje intensywność fali, która może być mierzona jako sygnał elektryczny za pomocą fotodetektora [3]. Na drodze dalszego przetwarzania sygnału tworzony jest profil głębokości (skan A) odbicia w próbce dla miejsca padania wiązki [3][4][5]. Na rycinie 2 schematycznie przedstawiono opisaną koncepcję uzyskiwania informacji w OCT.



Rycina 1. Porównanie głębokości obrazowania i rozdzielczości OCT z innymi technikami obrazowania biomedycznego, gdzie długość „wahadła” reprezentuje głębokość penetracji obrazowania, a rozmiar „kuli” rozdzielczość – opracowanie własne na podstawie [5]



Rycina 2. Schematyczne przedstawienie ogólnej idei techniki OCT na podstawie metody czasowej OCT z ruchomym zwierciadłem odniesienia – na podstawie intensywności odbicia światła w pomiarach interferencyjnych rejestrowane są informacje dotyczące struktur badanego obiektu na określonej głębokości – opracowanie własne na podstawie [4]

Typy metody

Wyróżnia się dwa główne typy metody OCT: czasową (wykorzystującą ruch zwierciadła odniesienia) oraz spektralną (wykorzystującą analizę widmową) [5].

W metodzie czasowej (ang. *time-domain* OCT, TD-OCT) położenie zwierciadła w ramieniu odniesienia jest zmienne, co umożliwia uzyskanie informacji z określonej głębokości próbki oraz rejestrację odbitego światła na detektorze. W zależności od intensywności odbitego światła, na drodze pomiarów interferometrycznych, uzyskiwany jest pik odpowiadający danej warstwie obiektu – rejestrowany jest skan A (rycina 2) [3][4][5][7].

W metodach spektralnych wykorzystujących transformację Fouriera (ang. *spectral-domain* OCT, SD-OCT; *swept-source* OCT, SS-OCT) ramię odniesienia jest w stałej pozycji. Zamiast mierzenia opóźnienia czasowego, analizowane są widma fal interferencyjnych, wykorzystując spektrometr [3][4][5][7]. Analiza interferencji jest wykorzystywana w celu uzyskania skanu A przy użyciu operacji transformacji Fouriera [3][7]. Widmo sygnału wyjściowego zawiera zbieżne z TD-OCT informacje, bez konieczności mechanicznego osiowego skanowania [5].

W SD-OCT szerokopasmowe źródło światła dostarcza wielu długości fali do próbki, a wszystkie są jednocześnie mierzone za pomocą spektrometru jako detektora [4]. Natomiast w SS-OCT wykorzystuje się laser z możliwością strojenia długości fali, aby szybko zmieniać zakres długości fali, co pozwala na sekwencyjne rejestrowanie widma wyjściowego interferometru [5].

W porównaniu do TD-OCT spektralne techniki OCT wykorzystujące transformację Fouriera, poprzez jednoczesne rejestrowanie informacji w całej głębokości próbki, umożliwiają znacznie szybsze obrazowanie niż skanowanie za pomocą ruchomego zwierciadła ramienia odniesienia w układzie interferometru [4][5].

ZASTOSOWANIA I SYSTEMY OCT

Zastosowania w obszarach niemedycznych

Metoda OCT znalazła zastosowanie przede wszystkim w diagnostyce okuli-
stycznej. Warto jednak wspomnieć również o jej funkcjonowaniu w dziedzinach
odrębnych od medycyny. Technika ta wykorzystywana jest m. in. w pracach kon-
serwatorskich oraz związanych z ochroną i inwentaryzacją zabytków.

W tym aspekcie OCT służy do obrazowania warstw dzieł malarskich, umoż-
liwiając bezinwazyjną ocenę ich autentyczności, stanu zachowania struktury oraz
dokładne poznanie rzemiosła artysty. Inne działania koncentrują się na zasto-
sowaniu OCT w obserwacji reakcji obiektów sztuki na zmianę warunków jego
przechowywania, a także w określaniu zaawansowania korozji hydrologicznej
szkła witrażowego [8].

Zastosowania w medycynie

W obszarze medycyny natomiast, technikę OCT wykorzystuje się m. in.
w dermatologii celem uzyskania szczegółowego obrazu warstw skóry. Dzięki
wysokiej rozdzielczości tomogramowi OCT możliwa jest ocena strukturalnych
zmian w poszczególnych warstwach skóry. Pozwala to nie tylko na diagnozowa-
nie chorób paznokci i skóry, w tym różnego typu nowotworów skóry, we wcze-
snym stadium, ale również monitorowanie dynamiki zmian skórnych, a zatem
kontrolę skuteczności leczenia. Co istotne, wizualizacja OCT dostarcza informa-
cji o stanie skóry *in vivo*, bez konieczności wykonywania biopsji [9][10].

W ostatnich latach OCT odgrywa coraz większą rolę w gastroenterologii. Obrazowanie podpowierzchniowe oraz objętościowe przewodu pokarmowego (głównie przełyku) tą metodą daje możliwość uwidocznienia struktur trudnych lub wręcz niemożliwych do obejrzenia przy użyciu większości endoskopów. Wśród patologii w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego OCT jest narzędziem pozwalającym na wykrycie przełyku Barretta, ocenę stopnia zapalenia błony śluzowej w chorobie Leśniowskiego–Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego [11] czy różnicowanie raka jelita grubego od polipów gruczolakowatych [12][13].

OCT zyskuje znaczenie również w stomatologii, umożliwiając przede wszystkim diagnostykę wczesnych zmian próchnicowych oraz ich monitorowanie po zabiegach wypełniania, bez narażania pacjenta i personelu na promieniowanie jonizujące. Ponadto OCT jest wykorzystywane w tej dziedzinie m. in. do oceny defektów szkliwa w przebiegu hipoplazji siekaczy trzonowych oraz wykrywania mikroszczelin i pęknięć w szkliwie mogących prowadzić do infekcji kanałów zębowych [14][15].

Szerokie zastosowanie OCT znalazło także w wizualizacji i analizie struktur wnętrza naczyń krwionośnych. W tym celu wykorzystuje się technikę angiografii optycznej koherentnej tomografii (ang. *Optical Coherence Tomography Angiography*, OCTA), która wykorzystuje zmienność sygnału powodowaną przez ruch erytrocytów. Pozwala ona na dokładniejsze od tradycyjnych metod m. in. zobrazowanie przepływu krwi w naczyniu, identyfikację obecności blaszki miażdżycowej czy zwężeń światła tętnic wieńcowych. OCTA jest zatem przydatna w diagnozowaniu chorób, takich jak miażdżyca tętnic, choroba wieńcowa oraz w ewaluacji wyników zabiegów kardiologicznych (np. implantacji stentów w przezskórnych interwencjach wieńcowych) [16][17].

Zastosowania w okulistyce

Zalety OCT i OCTA w okulistyce

Istotną rolę OCT pełni jednak, jak wspomniano, szczególnie w rozpoznawaniu zmian w strukturach oka. Dzięki temu, że jest to metoda bezkontaktowa, nieinwazyjna (niska moc promieniowania, brak konieczności biopsji) i niewymagająca znieczulenia, może być stosowana również w przypadku pacjentów niewspółpracujących, np. dzieci. Ważny jest też fakt, iż OCT pozwala na obserwację głębszych warstw narządu wzroku i układu naczyniowego siatkówki (OCTA).

Dotychczas głównie stosowana technika angiografii fluoresceinowej (AF) dna oka ukazuje jedynie patologie struktur powierzchniowych. OCTA umożliwia diagnostykę okulistyczną u osób z trudnym dostępem naczyniowym, kobiet w ciąży czy pacjentów z alergią na fluoresceinę sodową stosowaną podczas AF. Ma więc nie tylko wysoką dokładność, ale i wydajność diagnostyczną oraz nie wymaga wykonywania dodatkowych, często inwazyjnych badań obrazowych, takich jak angiografia indocyjaninowa. Co więcej, jest to metoda efektywna również pod względem czasu jej trwania, który wynosi sześć sekund na obraz. OCTA można przeprowadzać wielokrotnie podczas jednej sesji wizualizacji mikronaczyń. Bezpieczeństwo i komfort OCT mają znaczenie także w przypadku długoterminowego kontrolowania chorób przewlekłych oka [15][18][19]. Rycina 3. przedstawia tomograf okulistyczny w systemie OCT oraz stanowisko, przy którym odbywa się proces badania.

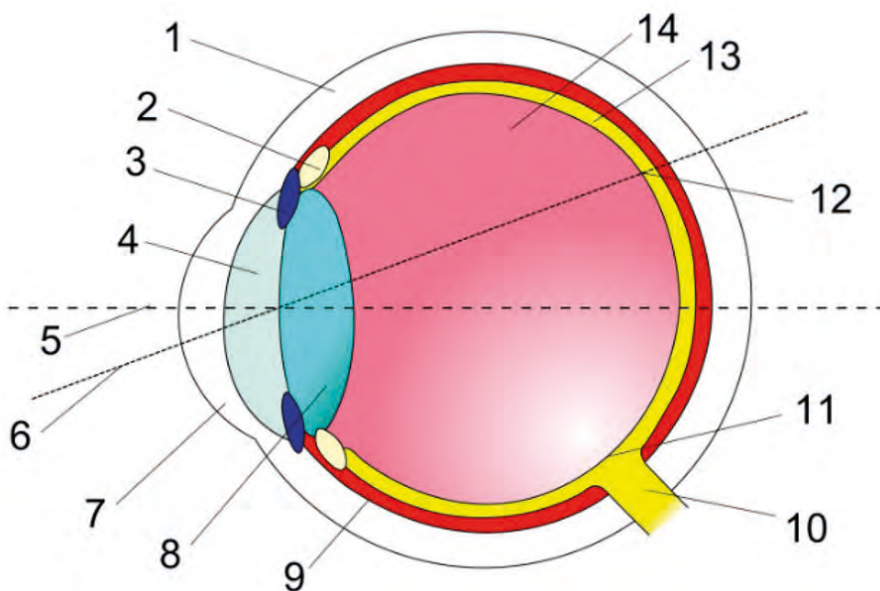


Rycina 3. Przykładowy system OCT – urządzenie Topcon 3D OCT-1 Maestro System – z miejscem badanego (po lewej) oraz miejscem badającego (po prawej) [20]

Narząd wzroku

Oko jest u człowieka narządem zmysłu wzroku zapewniającym poprawny proces widzenia. Niezbędne jest więc skuteczne oraz szczegółowe obrazowanie tej struktury w celu wykrycia i oceny wszelkich patologii, jak również wdrażania, monitorowania i ewaluacji skuteczności terapii.

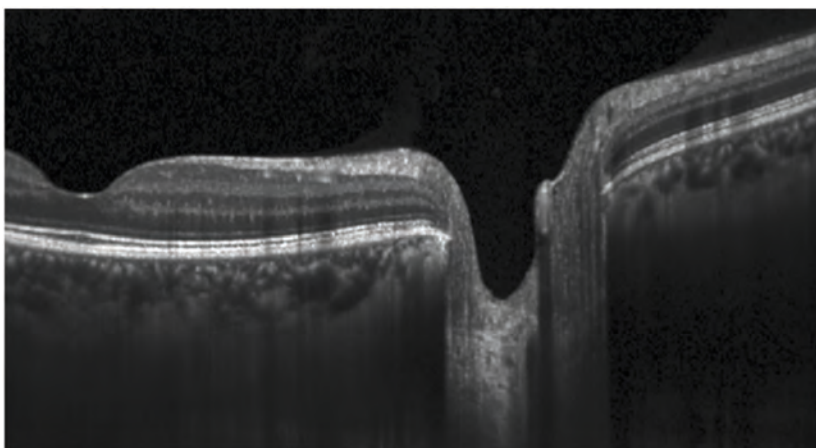
Odcinek przedni oka obejmuje struktury od rogówki do soczewki włącznie. Zalicza się do niego, oprócz wymienionych, spojówkę, wypełnioną cieczą wodnistą komorę przednią (w tym twardówkę), tęczówkę oraz kąt przesączania. Tylny odcinek oka natomiast tworzy trójwarstwowa powłoka wypełniona ciałem szklistym i składająca się z twardówki, naczyniówki oraz siatkówki. Nie należy w tym miejscu zapomnieć o tarczy nerwu wzrokowego i centralnej części siatkówki, jaką jest plamka żółta odpowiedzialna za widzenie szczegółowe. Na obwodzie siatkówki rozmieszczone są głównie elementy umożliwiające widzenie światła, ruchu i kształtu przedmiotów [21]. Na rycinie 4 ukazano budowę anatomiczną narządu wzroku człowieka.



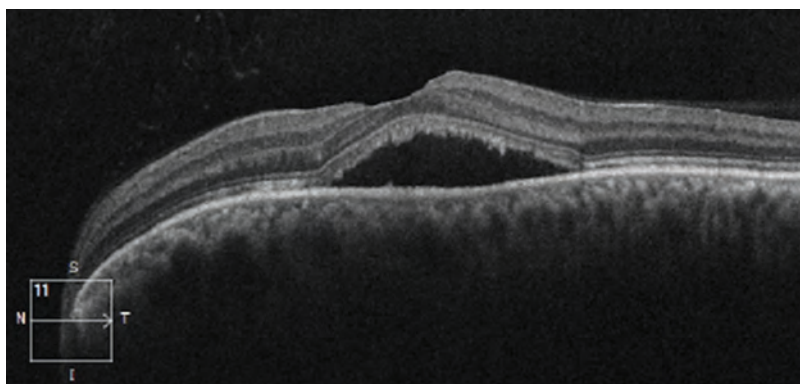
Rycina 4. Budowa anatomiczna narządu wzroku człowieka: 1 – twardówka; 2 – ciało rzęskowe; 3 – tęczówka; 4 – ciecz wodnista; 5 – oś optyczna; 6 – oś widzenia; 7 – rogówka; 8 – soczewka; 9 – naczyniówka; 10 – nerw wzrokowy; 11 – plamka ślepa; 12 – dołek środkowy (plamka żółta); 13 – siatkówka; 14 – ciało szkliste [22]

OCT w obrazowaniu narządu wzroku

OCT daje sposobność precyzyjnej wizualizacji przekrojów zarówno odcinka przedniego (m. in. celem zbadania kształtu i grubości rogówki czy parametrów soczewki), jak i tylnego oka. Szczególnie jednak, metoda ta wykorzystywana jest do obrazowania siatkówki oraz ukrwienia i unerwienia gałki ocznej. Trzeba zauważyć, że są to struktury anatomiczne, których dostęp i obserwacja są znacznie utrudnione [21]. Na rycinach 5 i 6 przedstawiono przykładowe wyniki obrazowania OCT prawidłowych oraz zmienionych chorobowo struktur narządu wzroku.



Rycina 5. Przykładowe badanie OCT oka (prawidłowego) – na skanie uwidocznione zostały charakterystyczne miejsca w obrębie siatkówki: plamka żółta (po lewej) i tarcza nerwu wzrokowego (po prawej) [23]



Rycina 6. Przykładowe badanie OCT oka (z patologią – widoczną przestrzenią i odwarstwieniem) – zmiana w przebiegu warstw siatkówki – obrazowanie OCT w połączeniu z wywiadem i innymi wynikami badań potwierdziło diagnozę centralnej surowiczej chorioretinopatii lewego oka [23]

Wśród głównych wskazań klinicznych do wizualizacji siatkówki prowadzonej przy wykorzystaniu OCT wyróżnić można powszechnie występującą jaskrę. W tym przypadku, tomografia OCT jest pomocna w wykryciu zmniejszenia grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki (ang. *retinal nerve fiber layer*, RNFL) mogącego wskazywać na uszkodzenie nerwu wzrokowego. W centralnej retinopatii surowiczej natomiast, technika ta umożliwia obrazowanie rozwarstwienia oraz obrzęku siatkówki w obszarze plamki [24][25][26]. Do rozpoznania makulopatii, szczególnie w przebiegu zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (ang. *age-related macular degeneration*, AMD), służy także technika OCTA. Dzięki niej ukazać można utratę receptorów wzrokowych (w postaci suchej AMD) lub obrzęk plamki (w postaci wysiękowej AMD), a także neowaskularyzację. Oprócz powyższych, OCTA pozwala na diagnostykę retinopatii cukrzycowej, umożliwiając uwidocznienie charakterystycznych dla tej jednostki chorobowej nieprawidłowości w spłotach naczyń włosowatych siatkówki, m. in. obecności mikrotętniaków czy stref niedokrwienia. OCTA, ukazując poszczególne warstwy naczyń siatkówki, daje również możliwość indywidualnej ich oceny oraz lepszego zrozumienia występujących procesów chorobowych. Udostępnia ponadto wgląd w obwodowe fragmenty siatkówki. Warto zaznaczyć, że bezobjawowe zaburzenia tej struktury oka mają tendencję do lokalizacji właśnie na obwodzie.

Co więcej, OCTA jest wykorzystywana w okulistyce celem obrazowania m. in. rozszerzenia żył oraz obrzęku plamki żółtej w zakrzepowym zamknięciu naczyń żylnych siatkówki, a także obszarów nowotworowych naczyń krwionośnych siatkówki [18][19][21].

Metody OCT i OCTA odgrywają więc istotną rolę w zapobieganiu nieodwracalnej utracie wzroku już we wczesnych stadiach patologii siatkówki, jej systemu ukrwienia i unerwienia. Pozwalają także na kontrolę ewolucji zmian naczyniowych, dobór odpowiedniej terapii oraz monitorowanie jej postępów.

AD

Choroby neurodegeneracyjne

Choroby neurodegeneracyjne stanowią zróżnicowaną grupę zaburzeń charakteryzujących się stopniowym pogarszaniem funkcji neuronów, co prowadzi do znacznych upośledzeń w zdolnościach poznawczych, motorycznych i behawioralnych. Jako najbardziej znaczące przykłady tych chorób wskazuje się AD, chorobę Parkinsona, stwardnienie zanikowe boczne, chorobę Huntingtona oraz

demencję czołowo–skroniową. Schorzenia te często mają wspólne cechy, takie jak wiek wystąpienia oraz postępujący charakter, który utrudnia ich wczesną diagnozę i interwencję. Ponadto problematyczna jest podstępna natura tych chorób, ponieważ zmiany neurodegeneracyjne często rozpoczynają się na długo przed wystąpieniem objawów klinicznych. Faza przedkliniczna tych schorzeń może prowadzić do szerokiego spektrum początkowych objawów, które często bywają błędnie przypisane fizjologicznemu procesowi starzenia lub innym schorzeniom, które nie mają neurodegeneracyjnego charakteru, co dodatkowo komplikuje terminową diagnozę [27].

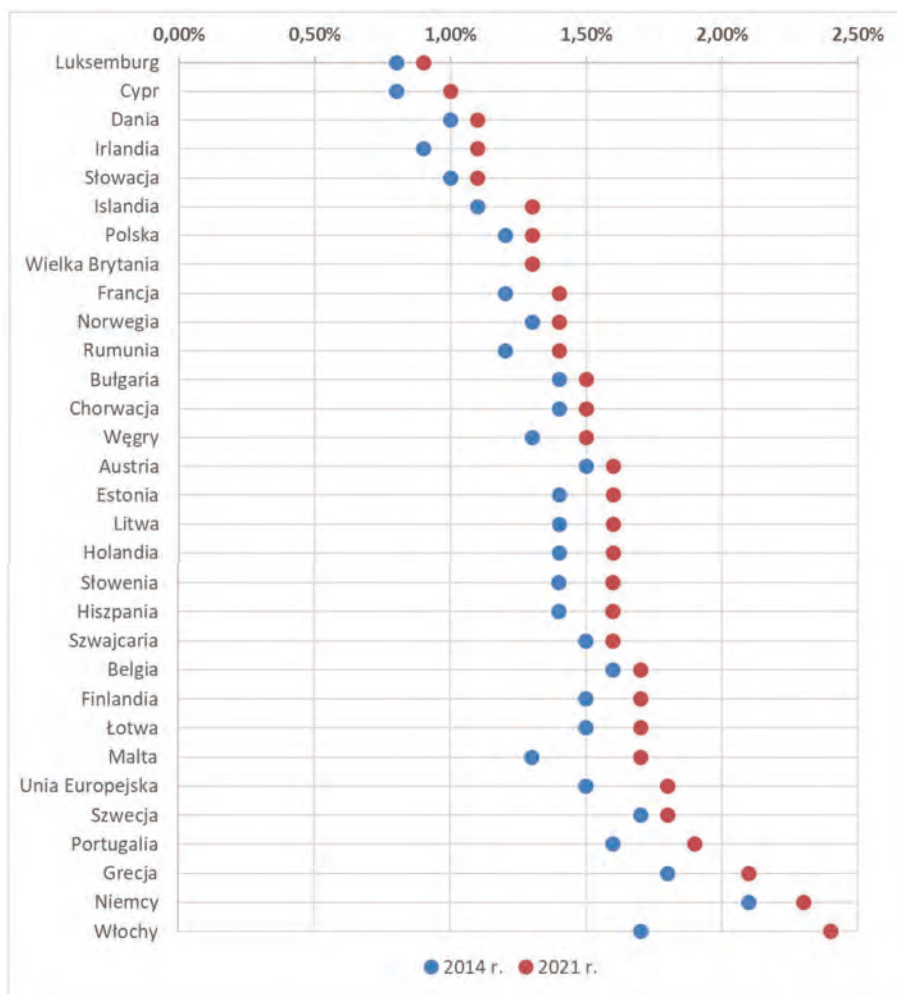
Jednym z przełomów umożliwiających wcześniejsze zdiagnozowanie chorób neurodegeneracyjnych i dającym szansę na ich skuteczniejsze leczenie mogą być badania, które udowodniły np. związek AD z zmianami w siatkówce oka, co omówiono w dalszej części rozdziału. Tego typu zmiany mogą stanowić wrażliwe markery AD oraz innych chorób neurodegeneracyjnych, m. in.: choroby Parkinsona, stwardnienia rozsianego, otępienia z ciałami Lewy’ego, efektywne w diagnostyce i monitorowaniu tego rodzaju schorzeń. W rozdziale skupiono się na AD ze względu na fakt, iż choroba ta stanowi współcześnie jedno z najpoważniejszych i istotniejszych epidemiologicznie schorzeń [2][27].

Epidemiologia

AD jako przewlekłe zaburzenie neurodegeneracyjne jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Szacuje się, że w Unii Europejskiej w 2021 roku z powodu AD chorowało 1,8% ludności, natomiast w Polsce odsetek ten wyniósł 1,2%. Na rycinie 7 przedstawiono rosnący szacowany odsetek osób z AD w Polsce oraz w wybranych krajach europejskich w latach 2014 i 2021 [28].

Diagnostyka

Definitywna diagnoza AD wymaga biopsji mózgu lub autopsji potwierdzającej obecność blaszek amyloidu beta ($A\beta$) oraz splątków neurofibrylarnych, które ją charakteryzują. Ocena kliniczna tego schorzenia polega na wykonaniu podstawowych badań laboratoryjnych w celu wykluczenia innych przyczyn otępienia oraz na przeprowadzeniu w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych kwestionariuszy charakteryzujących obraz zaburzeń, którymi są Krótka Skala Zaburzeń Poznawczych oraz Skala Oceny Funkcji Poznawczych. Zaznacza się, że ocena ta jest niedokładna z powodu heterogeniczności objawów tej choroby



Rycina 7. Odsetek chorych na AD i choroby pokrewne w wybranych krajach w latach 2014 i 2021 – opracowanie własne na podstawie [28]

i nakładania się z innymi zaburzeniami otępiennymi. Istnieją jednak dowody, że schorzenie to może być wykryte nawet w przypadku pacjentów na bardzo wczesnym stadium za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) wykazującej wiązanie A β . Pomocne w diagnozie AD mogą być także badania obrazowe metodą TK lub MR, które podobnie jak badania laboratoryjne wykonuje się, aby wykluczyć inne przyczyny otępienia. Należy jednak pamiętać, że te badania obrazowe mimo uwidaczniania charakterystycznej degradacji struktur hipokampowych i płatów skroniowych nie mogą potwierdzić ani wykluczyć AD, ponieważ nie są w stanie odpowiedzieć na pytanie, czy te zmiany są spowodowane AD czy wiekiem pacjenta [27][29].

Objawy

W tabeli 1 przedstawiono informacje dotyczące ewolucji charakterystycznych objawów AD w poszczególnych stadiach choroby [30].

Tabela 1. Objawy w poszczególnych stadiach AD – opracowanie własne na podstawie [30]

stadium AD			
prekliniczne	wczesne	średnie	późne
• bezobjawowe	• zwykle postrzegane jako fizjologiczna starość • problemy w znajdowaniu odpowiednich słów • gubienie się w znanych miejscach • trudności z podejmowaniem decyzji, wykonywaniem czynności domowych • zmiany nastroju, w tym lęki i depresja, utrata zainteresowań	• utrudniona komunikacja z bliskimi • zapominanie niedawnych wydarzeń i imion członków rodziny • problemy ze zrozumieniem daty i miejsca wydarzeń • potrzeba pomocy w codziennych czynnościach • agresja • często brak możliwości samodzielnego mieszkania	• niemal całkowita zależność od członków rodziny • problemy np. z przełykaniem, nietrzymaniem stolca i moczu • nieświadomość miejsca i czasu • często brak samodzielnego poruszania się, jedzenia, korzystania z toalety

Leczenie

Nie ma konkretnego lekarstwa wobec AD. Coraz częściej uznaje się, że złożone i nie do końca poznane procesy patologiczne prowadzące do demencji mogą zaczynać się dekady przed pojawieniem się klinicznych objawów. Obecny paradygmat leczenia polega na wieloaspektowym zarządzaniu objawami, co ma na celu zachowanie jakości życia, łagodzenie ciężkości choroby oraz redukcję pogorszenia stanu klinicznego pacjenta. W leczeniu, polegającym początkowo na monoterapii inhibitorami acetylocholinoesterazy oraz na zastosowaniu w późniejszym etapie leczenia skojarzonego inhibitorami acetylocholinoesterazy i memantyną, wymagane jest dodatkowo opracowanie, wdrożenie i utrzymanie solidnych podstaw psychoedukacji. Musi ona opierać się na komunikacji, a także na ustaleniu celów i porozumieniu pomiędzy lekarzem, pacjentem i jego opiekunem [31].

ROLA OCT W AD

Narząd wzroku w AD

AD opiera się na postępującym i nieodwracalnym zaburzeniu funkcji poznawczych wynikającym z apoptozy neuronów oraz zaniku tkanki mózgowej. Degeneracja komórek nerwowych i zmiany w drobnych naczyniach mózgowych są trudne do wykrycia przy użyciu istniejących technologii obrazowania mózgu. Siatkówka oka, jak również jej mikrounaczynienie, mogą być natomiast bezpośrednio i bezinwazyjnie wizualizowane. Z tego względu nazywane są „unikalnym oknem” do badań cech patologicznych mózgu. Wynika to z faktu, że siatkówka i nerw wzrokowy rozwijają się jako bezpośrednie przedłużenie międzymózgowia. Wspólne pochodzenie mają także mikrokązenie siatkówki i mózgu, wykazując podobną anatomię oraz funkcję. W związku z tym u pacjentów z AD obserwuje się we wspomnianych obszarach zmiany neurodegeneracyjne. Badania wykazały, że specyficzne zaburzenia w parametrach ocenianych za pomocą OCT są powiązane z przebiegiem AD. Podkreśla to obiecującą rolę tego badania obrazowego w zwiększeniu zdolności diagnostycznej AD [2][32].

Markery AD w badaniach OCT narządu wzroku

Główne parametry wynikowe badań OCT dla AD obejmują pomiary grubości warstw siatkówki, objętości i grubości plamki żółtej oraz objętości i grubości naczyniówki.

Jako najistotniejszy biomarker wskazywana jest grubość warstw siatkówki. Analizy dotyczące grubości siatkówki często koncentrują się na wewnętrznych warstwach, takich jak RNFL lub warstwa komórek zwojowych (ang. *ganglion cell layer*, GCL) oraz warstwa spłotowata wewnętrzna (ang. *inner plexiform layer*, IPL). Komórki zwojowe są szczególnie podatne na neurodegenerację ze względu na ich dysfunkcję mitochondrialną oraz unikalną budowę aksonów, które nie są pokryte mieliną. Badania wskazują, że grubość GCL jest bardziej skorelowana z AD i łagodnymi zaburzeniami poznawczymi [2][32].

Jako drugi istotny biomarker wyróżniane są zmiany w objętości i grubości plamki żółtej. Plamka żółta odpowiada za ostre, wyraźne widzenie centralne oraz percepcję barw, będąc miejscem o największym zagęszczeniu czopków [21][32].

Ponadto obserwowane są również zmiany w objętości i grubości naczyń. Warstwa naczyniówkowa odgrywa kluczową rolę w dostarczaniu składników odżywczych do siatkówki oraz w regulacji temperatury i objętości oka [32].

Wymienia się także markery AD bazujące na badaniach OCTA. Wśród nich obserwuje się zmiany w strefie beznaczyniowej dołka, co wskazuje na zaburzenia mikrokrążenia w centralnym obszarze siatkówki, zmiany w gęstości sieci naczyń i perfuzji, a także zmiany w okołotarczowej gęstości naczyń, szczególnie w obrębie radialnych naczyń włosowatych w RNFL wokół tarczy nerwu wzrokowego [32].

W źródle [32] schematycznie podsumowano ogólne możliwości OCT i OCTA w obrazowaniu narządu wzroku i potencjalnie powiązanych patologii, zwłaszcza w kontekście anatomii narządu wzroku oraz omówionych poniżej markerów AD.

Poniżej szerzej scharakteryzowano wybrane wskaźniki AD obserwowane w badaniach OCT narządu wzroku.

Zmiany dotyczące siatkówki – ścieńczenie siatkówki

W większości badań wykorzystujących OCT do porównania pacjentów z AD z poznawczo zdrowymi osobami (grupą kontrolną) stwierdzono istotny statystycznie związek między diagnozą AD a ścieńczeniem warstw siatkówki [27][32][33]. Aktualne nazewnictwo warstw siatkówki i naczyniówki widocznych na skanach OCT, wraz z przykładowym prawidłowym obrazem, opisano w źródle [33].

Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że zjawisko stanowi niespecyficzny biomarker i zostało opisane także w wielu innych chorobach neurodegeneracyjnych poza AD. Dodatkowo, wyniki badań sugerują, że zmiany w obrębie siatkówki cechują się zróżnicowaniem anatomicznym. Ścieńczenie siatkówki było szczególnie wyraźne w wewnętrznych warstwach siatkówki, takich jak RNFL, GCL i IPL określanych wspólnie jako kompleks komórek zwojowych (ang. *ganglion cell complex*, GCC). Co więcej, wykazano, że grubość zewnętrznych warstw siatkówki nie była związana z AD ani innymi formami demencji [2][27][32][34].

Ponadto obserwuje się zmienność wyników badań. Chociaż średnia grubość RNFL ma tendencję do zmniejszania się u pacjentów z AD, kilka badań wykazało, że ścieńczenie to jest szczególnie wyraźne w górnych kwadrantach i czasami ogranicza się tylko do tych obszarów. Z drugiej strony, niektóre badania nie wykazały istotnych różnic w grubości siatkówki między pacjentami z AD a grupą

kontrolną. Co więcej, badanie bliźniąt oceniające pacjentów z przedkliniczną AD wykazało brak związku między grubością RNFL a obecnością A β , sugerując, że różnice w grubości siatkówki mogą wynikać z uwarunkowań genetycznych. Natomiast największe jak dotąd prospektywne badanie kohortowe, obejmujące prawie 3300 pacjentów, wykazało, że ścienczenie RNFL wiąże się ze zwiększonym ryzykiem demencji, szczególnie tej spowodowanej AD [2][27][32][34].

Zmiany dotyczące grubości i objętości plamki żółtej

W pracy [34] wskazano na dwadzieścia badań OCT, które uwzględniały grubość i objętość plamki żółtej jako główne parametry wynikowe. Wyniki tych badań były nieco bardziej złożone niż w przypadku analiz skupiających się wyłącznie na grubości warstw siatkówki. W trzynastu z dwudziestu badań wykazano, że pacjenci z AD mają istotnie zmniejszoną grubość i objętość plamki żółtej, natomiast dwa badania dostarczyły dowodów na potencjalne dynamiczne zmiany zachodzące w obrębie plamki żółtej. Stwierdzono, że warstwy plamki żółtej były cieńsze u pacjentów z łagodną postacią AD, ale grubsze u pacjentów z umiarkowaną postacią choroby w porównaniu do grupy kontrolnej. Sugerowano, że może to odzwierciedlać dynamiczne zmiany zachodzące w spektrum neurodegeneracji [34].

Warto zauważyć, że w trzech badaniach wykazano istotną korelację między grubością plamki żółtej a wynikami w teście MMSE (ang. *mini-mental state examination*) – popularnym teście przesiewowym w ocenie funkcji poznawczych. We wszystkich trzech badaniach zmniejszona grubość plamki żółtej była związana zarówno z diagnozą AD, jak i gorszymi wynikami w MMSE [27][34]. Ponadto wykazano, że grubość plamki żółtej korelowała również ze stopniem atrofi korowej [34].

Zmiany dotyczące naczyńiówki – ścienczenie naczyńiówki

Wymienia się jedynie cztery badania, które oceniły różnice w grubości naczyńiówki między pacjentami z AD a zdrowymi osobami, wykorzystując przede wszystkim technikę OCT. W trzech z nich stwierdzono, że u pacjentów z AD naczyńiówka jest cieńsza niż u osób zdrowych [34]. Niewielka liczba badań, ich zróżnicowane wyniki oraz brak jednoznacznej swoistości tej cechy podkreślają konieczność dalszych obserwacji.

W badaniu [35] porównano grubość naczyniówki na podstawie badań OCT u pacjenta z rozpoznaniem AD oraz u osoby zdrowej (kontrolnej). U pacjenta z AD początkowy obraz wykazywał określoną grubość naczyniówki, natomiast po 12 miesiącach stwierdzono jej redukcję. W przypadku osoby kontrolnej wartości wyjściowe były porównywalne, a po 12 miesiącach utrzymywały się na zbliżonym poziomie, bez istotnych zmian [35].

Sugeruje się, że ścieńczenie może wynikać z waskulopatii spowodowanej miejscowym odkładaniem się A β . Podobnie, jak w mózgu pacjentów z AD, akumulacja A β w naczyniówce może prowadzić do reakcji zapalnych oraz aktywacji układu dopełniacza, co w konsekwencji przyczynia się do postępującej neurodegeneracji i zaniku naczyń naczyniówkowych. Potwierdzeniem tej hipotezy jest badanie przeprowadzone na transgenicznym modelu szczura z AD, w którym wykazano nagromadzenie A β w naczyniówce oraz towarzyszące mu jej ścieńczenie [2][32][34][35].

Zmiany dotyczące tarczy nerwu wzrokowego

Analizy wykonane za pomocą najbardziej klasycznej techniki obrazowania siatkówki i tarczy nerwu wzrokowego – fotografii dna oka, zwłaszcza przy użyciu zielonego filtra, wykazały u pacjentów z AD zmiany w RNFL oraz nieprawidłowości w budowie tarczy nerwu wzrokowego. Zaobserwowano powiększenie zagłębienia tarczy nerwu wzrokowego, zwiększenie stosunku zagłębienia do tarczy oraz redukcję powierzchni rąbka neuroretinalnego, przy czym zmiany te mogą być skorelowane z zaawansowaniem choroby [2].

W badaniu [2] szczegółowo przedstawiono rezultaty badania grubości okołotarczowej RNFL u pacjentów z AD, korzystając z techniki OCT. Wykazano zmniejszenie grubości tej warstwy do wartości granicznej w sektorach dolnych [2].

Zmiany dotyczące naczyń krwionośnych siatkówki

Dzięki ocenie parametrów mikrokrażenia, zarówno jakościowych, jak i ilościowych, analizuje się zmiany w unaczynieniu siatkówki. Bada się m. in. wymiary, szerokość naczyń, ich krętość oraz schematy rozgałęzień. Wyniki wskazują, że u pacjentów z AD dochodzi do zmian w sieci mikronaczyniowej siatkówki w porównaniu do osób zdrowych. Wśród obserwowanych nieprawidłowości znajdują się: zwężenie żył, większa zmienność szerokości naczyń, uproszczenie struktury

rozgałęzień, mniej optymalna geometria rozgałęzień oraz mniejsza krętość naczyń. Zmiany te mogą odzwierciedlać podobne procesy patologiczne zachodzące w mikrokrażeniu mózgowym w przebiegu AD [2][34].

W badaniu [2] przedstawiono porównanie angiogramów OCTA osoby z diagnozą AD i osoby zdrowej. Porównanie gęstości naczyń krwionośnych na angiogramach (6x6 mm²) u pacjenta z AD oraz osoby zdrowej (kontrolnej) wykazało, że pacjent z AD prezentuje znaczne zmniejszenie gęstości naczyń w głębokim splocie siatkówki, podczas gdy powierzchniowe sploty oraz warstwa radialna okołotarczowych kapilar pozostają względnie niezmienione [2].

W tabeli 2 podsumowano najważniejsze wyniki oraz wnioski z przedstawionych powyżej badań dotyczących markerów AD w badaniach OCT narządu wzroku.

Tabela 2. Podsumowanie kluczowych informacji z przedstawionych badań – opracowanie własne

struktura anatomiczna narządu wzroku/parametr w OCT i OCTA	kierunek zmian w AD	charakterystyka cechy
siatkówka – przede wszystkim warstwy RNFL, GCC (GCL, IPL)	ścienienie	niespecyficzność dla AD, ogólna zmienność
grubość i objętość plamki żółtej	dynamiczne zmiany, zmniejszenie	wskazuje się korelację zmian z oceną neurologiczną pacjenta
naczyniówka	ścienienie	niewielka liczba oraz rozbieżności w wynikach badań, brak jednoznacznej swoistości
tarcza nerwu wzrokowego, grubość okołotarczowej RNFL	zwiększenie zagłębienia tarczy, zmniejszenie grubości RNFL	wskazuje się korelację z zaawansowaniem choroby
unaczynienie siatkówki	zmiany geometrii naczyń, zmniejszenie gęstości naczyń splotu głębokiego siatkówki	ocena parametrów jakościowych oraz ilościowych mikrokrażenia w OCTA

Zastosowanie sztucznej inteligencji w badaniach OCT i OCTA w AD

Wskazuje się, że interpretacja wyników uzyskiwanych w badaniach OCT i OCTA, zwłaszcza wielowymiarowych i multimodalnych skanów siatkówki, jest procesem trudnym i czasochłonnym. W związku z tym sugeruje się wdrażanie

zautomatyzowanych rozwiązań opartych na uczeniu maszynowym (ang. *machine learning*, ML) lub uczeniu głębokim (ang. *deep learning*, DL). Pozwala to na poprawę efektywności diagnozy nieprawidłowości narządu wzroku, w tym wczesnej, zwłaszcza siatkówki [32][36].

W przypadku DL przewidywano, że odegra ono istotną rolę w analizie skanów OCT i OCTA. Kluczowe obszary zastosowania DL obejmują w tym przypadku poprawę jakości obrazu, segmentację, diagnozę kliniczną oraz predykcję. Mimo rosnącego zainteresowania, jedynie 1% badań koncentruje się na wykorzystaniu DL w diagnostyce AD [32]. Trzeba zaznaczyć, że w przypadku tworzenia zbiorów danych w celu zastosowania DL w diagnostyce AD na podstawie tomogramów OCT i OCTA, stopień zaawansowania AD, jako odniesienie, określany jest na podstawie badań neurologicznych i neuropsychologicznych. Osoby cierpiące na inne schorzenia, jak jaskra lub cukrzyca, są ściśle eliminowane, wyłączając potencjalne inne efekty widoczne na tomogramach. W zależności od podejścia, w badaniach mogą być analizowane surowe obrazy lub stosowane zaawansowane techniki ekstrakcji cech [32]. Jakość zbiorów skanów OCT może być obniżona przez szумы wynikające z rozpraszania światła, ruchomość warstw siatkówki oraz artefakty ruchowe – obecne zwłaszcza u pacjentów z AD, którzy wykazywać mogą problemy z utrzymaniem stabilnej pozycji w trakcie badania. W celu poprawy jakości stosuje się metody przetwarzania wstępnego i techniki analizy obrazu. Skuteczność analiz zależy od jakości i optymalizacji modeli DL. Konwolucyjne sieci neuronowe stały się standardowym narzędziem w ekstrakcji cech, umożliwiając kompleksowy trening modeli DL bez konieczności ręcznej inżynierii cech. Solidna walidacja modeli DL jest kluczowa dla ich zastosowania w praktyce klinicznej. Jednym z głównych wyzwań jest zapewnienie odpowiedniej generalizacji wyników, na co wpływa wielkość zbioru, jego skład oraz sposób podziału na dane treningowe i testowe. W przypadku tzw. „wycieku danych” obrazy dla tego samego pacjenta mogą trafić zarówno do zbioru treningowego, jak i testowego, przez co model może nauczyć się rozpoznawać indywidualne cechy pacjentów zamiast uogólniać wzorce choroby. Kolejnym problemem może być „niezrównoważenie klas”, czyli sytuacja, w której liczba przypadków AD jest znacznie mniejsza od grupy kontrolnej [32][37].

Zastosowanie technologii ML jest także przedmiotem intensywnych badań [36][38]. W pracy [38] wskazano, że struktura siatkówki jest znacząco zmieniona u pacjentów z AD, a pomiary OCT korelują z funkcjami poznawczymi, wynikami obrazowania MR wskazującymi na atrofię mózgu, poziomem A β w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz specyficznymi genotypami. Ponadto opracowano

optymalny algorytm ML, aby pomóc w klinicznej diagnozie AD. Badanie to potwierdziło, że pomiary OCT w połączeniu z ML mogą być przydatne w diagnostyce AD [38]. Inne przykłady, powiązane m. in. z wykorzystaniem cech dotyczących zmian mikrounaczynienia siatkówki u pacjentów z AD, podsumowano w pracy [36].

Reasumując, w celu zapewnienia jakości i rzetelności tego typu badań z wykorzystaniem sztucznej inteligencji, należy pamiętać o dobrych praktykach, takich jak walidacja zewnętrzna, unikanie wycieku danych na poziomie pacjenta, utrzymanie równowagi klas, raportowanie metryk czy transparentność.

PODSUMOWANIE

W rozdziale omówiono rolę OCT w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu AD, uwzględniając podstawy tej techniki obrazowania, charakterystykę schorzenia oraz specyfikę powiązanych zmiany patologicznych w obrębie narządu wzroku – zwłaszcza siatkówki i jej unaczynienia, plamki żółtej, naczyńówki oraz tarczy nerwu wzrokowego. Siatkówka wraz z jej unaczynieniem i nerwem wzrokovym, będącymi przedłużeniem ośrodkowego układu nerwowego, stanowią unikalne „okno” badawcze. Przedstawiono podstawy fizyczne, zastosowania oraz rodzaje OCT, wykazując jego potencjał jako narzędzia w ocenie zmian neurodegeneracyjnych, które mogą występować już we wczesnych stadiach AD – schorzenia rozpowszechnionego, zwłaszcza w obliczu „starzejącego się społeczeństwa” oraz powiązanego ze złożoną i niejednoznaczną terapią.

Należy jednak zaznaczyć, że wspomniane markery w obrębie narządu wzroku mogą być niespecyficzne lub wspólne z innymi chorobami neurodegeneracyjnymi [2][27], stąd konieczne są dalsze badania w celu poprawy czułości i swoistości analiz OCT w kontekście AD, aby były one więcej niż komplementarnymi metodami diagnostycznymi, zwłaszcza biorąc pod uwagę bezinwazyjność, dostępność i optymalne koszty. Technologia OCT, zwłaszcza w połączeniu z rozwojem narzędzi opartych na sztucznej inteligencji oraz szczegółowym uwzględnianiem anatomicznej i fizjologicznej specyfiki zmian, daje nowe możliwości w diagnostyce, monitorowaniu i prognozowaniu przebiegu AD.

REFERENCJE

1. Artykuł Polskiej Agencji Prasowej dotyczący diagnostyki narządu wzroku (online 2025): <https://naukawpolsce.pl/aktualnosci/news%2C411839%2Cokulisci-oko-jest-oknem-do-mozgu.html>
2. Zabel P, Kałużny JJ, Zabel K, Gębska-Tołoczko M, Ołownia K, Wilkość-Dębczyńska M. Diagnosis of Alzheimer's Disease by Assessing Structural and Microvasculature Changes in the Retina Using Optical Coherence Tomography Angiography – a Review of Eye Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Klinika oczna*. 2019; 121(4):238. doi:10.5114/ko.2019.93474
3. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. Bille J, red. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics*. Springer; 2019. doi:10.1007/978-3-030-16638-0_3
4. Artykuł dotyczący założeń optycznej koherentnej tomografii (online 2025): <https://wasatchphotonics.com/oct-tutorial/>
5. Artykuł dotyczący założeń optycznej koherentnej tomografii (online 2025): <https://obel.ee.uwa.edu.au/research/fundamentals/introduction-oct/>
6. Artykuł dotyczący założeń optycznej koherentnej tomografii (online 2025): https://www.thorlabs.com/newgrouppage9.cfm?objectgroup_id=5702
7. Desai S, Goldman D, Waheed N, Duker J. *Atlas of retinal OCT*. 2nd ed. Edra Urban & Partner; 2024; 5–12.
8. Targowski P et al. *Optyczna Koherentna Tomografia OCT – nowe narzędzie do działań konserwatorskich i inwentaryzacyjnych*. Published online; 2009.
9. Latriglia F, Ogien J, Tavernier C et al. Line-Field Confocal Optical Coherence Tomography (LC-OCT) for Skin Imaging in Dermatology. *Life*. 2023; 13(12):1–16. doi:10.3390/life13122268
10. Psomadakis CE, Marghoob N, Bleicher B, Markowitz O. Optical coherence tomography. *Clin Dermatol*. 2021; 39(4):624–634. doi:10.1016/j.clindermatol.2021.03.008
11. Samel NS, Mashimo H. Application of OCT in the gastrointestinal tract. *Appl Sci*. 2019; 9(15):1–16. doi:10.3390/app9152991

12. Pfau PR, Sivak MVJ, Chak A et al. Criteria for the diagnosis of dysplasia by endoscopic optical coherence tomography. *Gastrointest Endosc.* 2003; 58(2):196–202. doi:10.1067/mge.2003.344
13. Zagaynova E, Gladkova N, Shakhova N, Gelikonov G, Gelikonov V. Endoscopic OCT with forward-looking probe: clinical studies in urology and gastroenterology. *J Biophotonics.* 2008; 1(2):114–128. doi:10.1002/jbio.200710017
14. Janjua OS, Jeelani W, Khan MI et al. Use of Optical Coherence Tomography in Dentistry. *Int J Dent.*; 2023. doi:10.1155/2023/4179210
15. Farooq I, Ali S, Gilani SBS, Shabbir J, Almulhim KS, Bugshan A. Optical coherence tomography's current clinical medical and dental applications: A review. *F1000Research.* 2021; 10:1–12. doi:10.12688/f1000research.52031.1
16. Araki M, Park SJ, Dauerman HL et al. Optical coherence tomography in coronary atherosclerosis assessment and intervention. *Nat Rev Cardiol.* 2022; 19(10):684–703. doi:10.1038/s41569-022-00687-9
17. Roland R, Veselka J. Optical Coherence Tomography of the Coronary Arteries. *Int J Angiol.* 2021; 30(1):29–39. doi:10.1055/s-0041-1724019
18. Javed A, Khanna A, Palmer E et al. Optical coherence tomography angiography: a review of the current literature. *J Int Med Res.* 2023; 51(7). doi:10.1177/03000605231187933
19. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res.* 2018; 64:1–55. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.11.003
20. Ilustracja urządzenia OCT (online 2025): Rondán SS, Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), Wikimedia Commons, [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tomograf%C3%ADa_de_Coherencia_%C3%93ptica_\(OCT\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tomograf%C3%ADa_de_Coherencia_%C3%93ptica_(OCT).jpg), licencja CC BY-SA 4.0
21. Wojtusik D, Kowalik A. Badania obrazowe w okulistyce „okiem elektroradiologa”. *Inżynier i Fizyk Medyczny.* 2019; 8:147–152.
22. Ilustracja budowy narządu wzroku człowieka (online 2025): Eye in cross-section, Wikimedia Commons, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eye_in_cross-section.svg, licencja CC BY-SA 3.0

23. Ilustracja wyników badania OCT (online 2025): Ireland A, Macular OCT depicting Central Serous Chorioretinopathy in the Left Eye, Wikimedia Commons, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Macular_OCT_depicting_Central_Serous_Chorioretinopathy_in_the_Left_Eye.png, licencja CC BY-SA 3.0; Patel MD, Khushzad F, Moss HE. Comparison of cross sectional optical coherence tomography images of elevated optic nerve heads across acquisition devices and scan protocols. *Eye and Vis.* 2018; 5:17. doi:10.1186/s40662-018-0112-3, licencja CC BY 4.0
24. Fung AT, Yang Y, Kam AW. Central serous chorioretinopathy: A review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2023; 51(3):243–270. doi:10.1111/ceo.14201
25. Materiały naukowe Amerykańskiej Akademii Okulistyki (online 2025): https://eyewiki.org/Optical_Coherence_Tomography#Overview
26. Geevarghese A, Wollstein G, Ishikawa H, Schuman JS. Optical Coherence Tomography and Glaucoma. *Annu Rev Vis Sci.* 2021; 7:693–726. doi:10.1146/annurev-vision-100419-111350
27. Materiały naukowe Amerykańskiej Akademii Okulistyki (online 2025): https://eyewiki.org/Use_of_OCT_in_Neurodegenerative_Diseases
28. Raport Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczący choroby Alzheimer (online 2025): <https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/alzheimer-2024>
29. Gawęł M, Potulska–Chromik A. Choroby neurodegeneracyjne: choroba Alzheimer (online 2025): <https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/alzheimer-2024>
30. Raport Światowej Organizacji Zdrowia WHO dotyczący choroby Alzheimer (online 2025): <https://www.who.int/publications/i/item/dementia-a-public-health-priority>
31. Atri A. Current and Future Treatments in Alzheimer’s Disease. *Semin Neurol.* 2019; 39(2):227–240. doi:10.1055/s-0039-1678581
32. Turkan Y, Tek FB, Arpacı F et al. Automated Diagnosis of Alzheimer’s Disease Using OCT and OCTA: A Systematic Review. *IEEE Access.* 2024; 12:104031–104051. doi:10.1109/ACCESS.2024.3434670
33. Medycyna Praktyczna: aktualne nazewnictwo warstw siatkówki i naczyńki w OCT (online 2025): <https://www.mp.pl/okulistyka/praktyka/schematy/135875,aktualne-nazewnictwo-warstw-siatkowki-i-naczyniowki-w-oct-konsensus-panelu-ekspertow-international-nomenclature-for-optical-coherence-tomography-in-oct>

34. Song A, Johnson N, Ayala A, Thompson AC. Optical coherence tomography in patients with Alzheimer's disease: What can it tell us? *Eye Brain*. 2021; 13:1–20. doi:10.2147/EB.S235238
35. Trebbastoni A, Marcelli M, Mallone F et al. Attenuation of Choroidal Thickness in Patients With Alzheimer Disease: Evidence From an Italian Prospective Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2017; 31(2):128–134. doi:10.1097/WAD.0000000000000176
36. Hao J, Kwapong WR, Shen T et al. Early detection of dementia through retinal imaging and trustworthy AI. *npj Digit Med*. Published online 2024. doi:10.1038/s41746-024-01292-5
37. Ran A, Cheung CY. Deep Learning-Based Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography Image Analysis: An Updated Summary. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2021; 10(3):253–260. doi:10.1097/APO.0000000000000405
38. Wang X, Jiao B, Liu H et al. Machine learning based on Optical Coherence Tomography images as a diagnostic tool for Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2022; 28(12):2206–2217. doi:10.1111/cns.13963

PĘCHERZYKI ZEWNĄTRZKOMÓRKOWE W DIAGNOSTYCE I LECZENIU CHORÓB OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Julia Lis, Maria Janas, Gabriela Bołoz, Emilia Czech

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

Abstrakt: Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe, w tym egzosomy i mikropęcherzyki, odgrywają fundamentalną rolę w funkcjonowaniu układu nerwowego, uczestnicząc w przekazywaniu sygnałów między neuronami oraz zapewniając interakcję ośrodkowego układu nerwowego ze wszystkimi układami organizmu. W wielu chorobach neurodegeneracyjnych neurony pakują toksyczne substancje do pęcherzyków i uwalniają je do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, co prowadzi do rozprzestrzeniania się nieprawidłowo sfałdowanych neurotoksycznych białek. Zawartość pęcherzyków zewnątrzkomórkowych pochodzących z neuronów może wskazywać na patologiczne zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, a analiza ich molekularnej zawartości przyczynia się do rozwoju nieinwazyjnych metod diagnostycznych wielu chorób ośrodkowego układu nerwowego. W zależności od rodzaju komórki macierzystej pęcherzyki zewnątrzkomórkowe mogą wykazywać różne właściwości terapeutyczne, w tym neuroprotektoryjne, regeneracyjne i przeciwzapalne. Dzięki niewielkim rozmiarom, bezpieczeństwu biologicznemu, zdolności do przenikania bariery krew-mózg, możliwości ukierunkowanego dostarczania oraz niskiej immunogenności, pęcherzyki zewnątrzkomórkowe stanowią obiecujący nośnik do transportu substancji terapeutycznych w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych i dostarczania leków do mózgu. Niniejszy przegląd opisuje nowoczesne podejścia do diagnostyki i leczenia chorób ośrodkowego układu nerwowego z wykorzystaniem pęcherzyków zewnątrzkomórkowych.

Słowa kluczowe: biomarkery, choroby neurodegeneracyjne, choroby ośrodkowego układu nerwowego, egzosomy, mikropęcherzyki

Abstract: Extracellular vesicles, including exosomes and microvesicles, play a fundamental role in the functioning of the nervous system by participating in signal transmission between neurons and facilitating the interaction of the central nervous system with all body systems. In many neurodegenerative diseases, neurons package toxic substances into vesicles and release them into the extracellular space, leading to the spread of misfolded neurotoxic proteins. The content of neuron-derived extracellular vesicles may indicate pathological changes in the central nervous system, and the analysis of their molecular composition contributes to the development of non-invasive diagnostic methods for various central nervous system diseases. Depending on the type of stem cell, extracellular vesicles can exhibit different therapeutic properties, including neuroprotective, regenerative,

and anti-inflammatory effects. Due to their small size, biological safety, ability to cross the blood-brain barrier (BBB), potential for targeted delivery, and low immunogenicity, extracellular vesicles represent a promising vehicle for transporting therapeutic substances in the treatment of neurodegenerative diseases and drug delivery to the brain. This review describes modern approaches to the diagnosis and treatment of central nervous system diseases using extracellular vesicles.

Keywords: biomarkers, central nervous system diseases, exosomes, microvesicles, neurodegenerative diseases

WSTĘP

Charakterystyka pęcherzyków zewnątrzkomórkowych

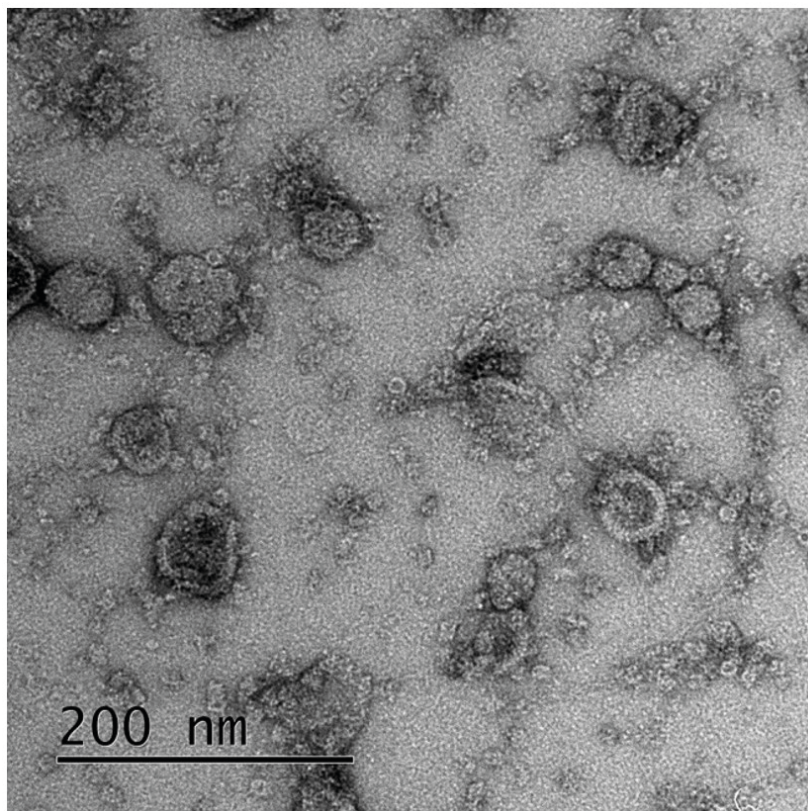
Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (*ang. Extracellular Vesicles, EVs*), widoczne na Rycinie 1, są naturalnym produktem sekrecyjnym większości komórek eukariotycznych i prokariotycznych [1]. Początkowo od czasu ich pierwszych obserwacji w latach 40. XX wieku uważano, że są to cząstki o działaniu prokoagulacyjnym, następnie w latach 80. postrzegano je jako struktury zaangażowane w usuwanie receptora transferyny podczas dojrzewania retikulocytów. Uważano je za sposób na pozbycie się zbędnych lub нефunkcjonalnych składników komórkowych. Jednakże wraz z postępem badawczym i powstaniem nowych technik analitycznych, rozumienie ich roli uległo zmianie [2].

Obecnie wiadomo, że EVs są niezbędne w komunikacji międzykomórkowej i odgrywają rolę zarówno w homeostazie procesów fizjologicznych, jak i w patogenezie wielu schorzeń oraz uczestniczą w przekazywaniu złożonych sygnałów między komórkami. Ma to szczególne znaczenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. EVs krążą w płynach ustrojowych: krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym, ślinie oraz w moczu działając zarówno lokalnie jak i na odległość, modulują różnorodne procesy biologiczne w komórkach docelowych. Powszechność uwalniania EVs przez niemal wszystkie typy komórek sugeruje, iż mamy do czynienia z procesem kluczowym dla życia wielokomórkowego. Jego dogłębne zrozumienie może być istotne dla postępu dzisiejszej neurologii [2].

Definicja, typy, biogeneza i skład molekularny EVs

Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe to heterogenna klasa cząstek. Ich cechą charakterystyczną jest otoczka w postaci podwójnej błony lipidowej. Systematyka EVs opiera się na szlakach ich biogenezy lub charakterystyce fizykochemicznej i molekularnej. Charakterystykę głównych podtypów EVs obrazuje Tabela 1.

Do głównych podtypów EVs należą: egzosomy, mikropęcherzyki (MVs) i ciała apoptotyczne. Egzosomy to nanostruktury o średnicy 40-100 nm, powstające wewnątrzkomórkowo. Ich geneza tkwi w systemie endosomalnym, poprzez skomplikowany proces wpuklania błony późnych endosomów, co prowadzi do formowania pęcherzyków intraluminalnych (ILVs). Endosomy obładowane ILVs, które określane są mianem ciał wielopęcherzykowych (MVBs), mogą ulec fuzji z lizosomami (co skutkować będzie degradacją zawartości) lub fuzji z błoną komórkową (skutkującą uwolnieniem egzosomów). Biogeneza egzosomów odbywa się poprzez mechanizmy zależne, bądź niezależne od kompleksu ESCRT (ang. Endosomal Sorting Complex Required for Transport) z istotnym udziałem ceramidów i tetraspanin. Identyfikacja egzosomów polega na wykryciu charakterystycznych markerów białkowych, takich jak Alix, TSG101 oraz tetraspaniny (wszechobecne CD9, CD63, CD81) [3,4].



Rycina 1. Zdjęcie z mikroskopu elektronowego przedstawiające izolację pęcherzyków zewnątrzkomórkowych z zamrożonej tkanki mózgowej człowieka [1]

Mikropęcherzyki są większe od egzosomów. Posiadają średnicę 50-1000 nm, powstają w sposób bardziej bezpośredni, poprzez pączkowanie błony komórkowej na zewnątrz. Ich biogeneza to również złożony proces, w którym uczestniczą białka ESCRT, ceramidy, dynamiczna reorganizacja lipidów i białek błonowych, subtelne zmiany w cytoszkieletcie aktynowym oraz przemieszczenie fosfatydyloseryny na zewnętrzną warstwę błony. Skład molekularny MVs jest identyczny do składu błony komórkowej komórki macierzystej [4].

Ciałka apoptotyczne posiadają średnicę 50-5000 nm, są uwalniane przez komórki skierowane na ścieżkę apoptozy. W ich wnętrzu obecne są fragmenty jądra komórkowego i innych organelli [4,5].

EVs transportują bardzo zróżnicowany ładunek molekularny, będący swoistą sygnaturą stanu komórki macierzystej. Ładunek ten obejmuje: białka, kwasy nukleinowe, lipidy i metabolity. Wśród białek EVs znajdziemy białka błonowe (receptory, ligandy, cząsteczki adhezyjne, tetraspaniny), białka cytoplazmatyczne (komponenty ESCRT, białka cytoszkieletu, enzymy, białka szoku cieplnego, czynniki wzrostu, cytokiny) oraz różnorodne glikozylacje [4,5].

Kwasy nukleinowe w EVs odzwierciedlają stan komórki macierzystej i mogą modulować ekspresję genów w komórkach docelowych. W ich skład wchodzi DNA (zarówno genomowe, jak i mitochondrialne) oraz szerokie spektrum RNA (mRNA, miRNA, lncRNA, snRNA, snoRNA, Y RNA, mitochondrialne RNA, vault RNA). Do składu lipidów EVs należy cholesterol, sfingomielina, ceramidy, glikosfingolipidy, fosfatydyloseryna. Są one nie tylko budulcem błony, ale również wpływają na jej płynność, determinują biogenezę i mediują interakcje z komórkami docelowymi. EVs przenoszą również metabolity i węglowodany [5].

Skład EVs jest dynamiczny i zależy od typu i aktualnego stanu fizjologicznego lub patologicznego komórki macierzystej. Selekttywne sortowanie molekuł do wnętrza EVs to precyzyjny mechanizm, zależny od szlaków ESCRT, specyficznych domen lipidowych i białek sortujących. EVs nie przenoszą pojedynczych molekuł. Dostarczają złożonych ładunków molekularnych zdolnych do wywołania skoordynowanych, często plejotropowych odpowiedzi w komórkach docelowych. Zdolność EVs do ochrony ładunku przed degradacją w środowisku zewnątrzkomórkowym umożliwia efektywny transfer bioaktywnych cząsteczek na znaczne odległości [5,6].

Tabela 1. Charakterystyka głównych podtypów EVs [3,4,5,6].

Typ EV	Przybliżony rozmiar (nm)	Mechanizm biogenezy	Przykładowe markery molekularne	Główne funkcje (ogólnie)
Egzosomy	30-150	Endosomalny (fuzja MVB z błoną komórkową)	Tetraspaniny (CD9, CD63, CD81), Alix, TSG101	Komunikacja międzykomórkowa, prezentacja antygenów, usuwanie składników komórkowych
Mikropęcherzyki (MVs) / Ektosomy	50-1000	Pączkowanie błony komórkowej	Markery błony komórkowej (np. integryny, selektyny, CD40L), ARF6, fosfatydyloseryna	Komunikacja międzykomórkowa, transfer receptorów, procesy krzepnięcia
Ciałka apoptotyczne	50-5000	Pączkowanie błony komórki apoptotycznej	Fosfatydyloseryna, Annexin V, składniki jądrowe, organella	Usuwanie resztek komórkowych po apoptozie

Rola EVs w komunikacji międzykomórkowej w OUN

Obok bezpośredniego kontaktu komórka-komórka i klasycznej sygnalizacji za pośrednictwem rozpuszczalnych czynników, pęcherzyki zewnątrzkomórkowe są trzecim systemem informacji. Uwalniane są przez wszystkie główne typy komórek OUN: neurony, astrocycy, oligodendrocyty tworzące osłonki mielinowe, mikroglej oraz komórki macierzyste/progenitorowe (NSC/NPC) [7].

EVs dynamicznie modulują funkcje komórek docelowych. Ich uwalnianie w OUN jest procesem ściśle powiązaniem z aktywnością neuronalną. Stymulacja synaptyczna, na przykład za pomocą glutaminianu czy ATP, indukuje intensywne wydzielanie EVs przez neurony, oligodendrocyty, astrocycy i mikroglej.

Ta zależność od aktywności neuronalnej wskazuje na udział EVs w procesach plastyczności synaptycznej, takich jak uczeniu się i tworzeniu pamięci. Mechanizmy, za pomocą których EVs oddziałują z komórkami docelowymi, są różnorodne. Obejmują one precyzyjne interakcje ligandów na powierzchni EV z receptorami na komórce docelowej, rzadziej obserwowaną bezpośrednią fuzję błon, oraz internalizację poprzez mechanizmy takie jak fagocytoza, pinocytoza czy endocytoza zależna od receptorów [8].

Funkcje EVs w OUN są wszechstronne, są to głównie: regulacja plastyczności synaptycznej poprzez transfer kluczowych białek i mikroRNA, zapewnianie wsparcia troficznego i metabolicznego przez dostarczanie substancji odżywczych, czynników ochronnych oraz enzymów antyoksydacyjnych, utrzymanie integralności aksonów i procesu mielinizacji poprzez transfer lipidów i białek mieliny, a także wspieranie regeneracji aksonów. Ponadto, komunikacja pomiędzy ośrodkowym układem nerwowym, a obwodowym układem nerwowym, możliwa dzięki zdolności EVs do przekraczania bariery krew-mózg (BBB). Zaburzenia w wspomnianej komunikacji mogą leżeć u samych podstaw wielu chorób neurologicznych. Dysfunkcja tego systemu może prowadzić do wielu negatywnych skutków dla funkcjonowania OUN [9].

WYKORZYSTANIE EVS W DIAGNOSTYCE I TERAPII CHOROÓB OUN

EVs jako źródło biomarkerów chorób OUN

Diagnostyka schorzeń ośrodkowego układu nerwowego jest trudna przez ograniczoną dostępność tkanki mózgowej do bezpośredniej analizy. Do tradycyjnych metod należą biopsja mózgu, która jest procedurą wysoce inwazyjną, obciążoną ryzykiem. Również możliwe jest wykonanie analizy płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), pomimo że jest mniej inwazyjna, wciąż wymaga punkcji lędźwiowej, która jest procedurą mało komfortową i nie jest pozbawiona potencjalnych komplikacji. Badania neuroobrazowe, takie jak PET czy MRI, mimo swojej wysokiej wartości diagnostycznej, są kosztowne oraz nie zawsze powszechnie dostępne, a ich czułość w wykrywaniu wczesnych, subtelnych zmian patologicznych bywa niewystarczająca [10,11].

Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe oferują podejście określane mianem „płynnej biopsji”. EVs to nanometryczne zestawy cząsteczek uwalniane przez komórki OUN (neurony, astrocyty, mikroglej, oligodendrocyty), posiadające zdolność do przekraczania bariery krew-mózg i przedostające się do krążenia obwodowego. Znajdujemy je również w innych płynach ustrojowych: PMR, ślinie, moczu. Ładunek molekularny tych pęcherzyków jest bogaty w białka, kwasy nukleinowe i lipidy stanowi molekularny obraz stanu komórki macierzystej w momencie ich uwolnienia. Analiza wspomnianego ładunku obecnego w EVs izolowanych z łątwo dostępnych płynów ustrojowych (przede wszystkim krwi), stwarza możliwość

do minimalnie inwazyjnego monitorowania procesów patologicznych. Lipidowa otoczka EVs chroni transportowany ładunek przed degradacją przez enzymy obecne w płynach ustrojowych (RNazy, proteazy). Wspomniana ochrona znacząco zwiększa stabilność i wiarygodność potencjalnych biomarkerów zawartych w EVs, w porównaniu do analizy wolnych, niestabilnych molekuł [12,13].

Analiza ładunku molekularnego EVs

Wysoki potencjał diagnostyczny EVs wynika bezpośrednio z możliwości precyzyjnej analizy ich specyficznego ładunku molekularnego, który ulega dynamicznym, często charakterystycznym zmianom w przebiegu różnorodnych chorób OUN. Badania naukowe koncentrują się na identyfikacji i kwantyfikacji różnych klas molekuł ukrytych wewnątrz tych nanostruktur. Szczególne zainteresowanie budzą proteiny bezpośrednio powiązane z patogenezą chorób neurodegeneracyjnych. W chorobie Alzheimera (AD), naukowcy intensywnie poszukują w EVs (zwłaszcza tych pochodzenia neuronalnego) patologicznych form białka tau (np. jego fosforylowanej postaci, p-Tau) oraz peptydu amyloidowego- β ($A\beta$) ze szczególnym uwzględnieniem jego bardziej toksycznej formy, $A\beta_{42}$ [14].

W chorobie Parkinsona (PD), kluczowym celem jest α -synukleina, w tym jej groźne formy oligomeryczne i fosforylowane, a także białka takie jak LRRK2 czy DJ-1. Badane również są białka synaptyczne (np. neurogranina, synaptotagmina, SNAP-25, synapsyna 1, pentaksyna 2, neureksyna 2 α , receptor GluA4, neuroligina 1). Ich zmienione poziomy w EVs mogą odzwierciedlać postępującą dysfunkcję lub wręcz utratę synaps [15].

Inne badane białka to neurofilamenty (zwłaszcza NfL) jako markery uszkodzenia aksonów, składniki układu dopełniacza i cytokiny jako wskaźniki powstającego neurozapalenia, a także białka związane z metabolizmem insuliny czy funkcją lizosomów w kontekście patologii AD.

Poza tym EVs stanowią bogate źródło różnorodnych rodzajów RNA, takich jak mikroRNA (miRNA), długie niekodujące RNA (lncRNA) oraz inne małe cząsteczki RNA [16,17].

Profile ekspresji tych RNA w EVs mogą ulegać charakterystycznym, diagnostycznym zmianom w przebiegu chorób OUN. Identyfikacja specyficznych sygnatur miRNA lub lncRNA w krążących EVs stanowi potencjalną strategię poszukiwania biomarkerów diagnostycznych i prognostycznych dla AD, PD, stwardnienia rozsianego (MS), a nawet padaczki [18].

Przykładowo, subtelne zmiany w poziomach konkretnych miRNA w EVs mogą korelować ze stopniem zaawansowania choroby lub, co równie ważne, z odpowiedzią pacjenta na zastosowane leczenie [19].

Z kolei analiza profilu lipidowego EVs, czyli lipidomika, może dostarczyć bezcennych informacji o zaburzeniach metabolizmu lipidów lub o naruszeniu integralności błon komórkowych w OUN [20].

Izolacja EVs pochodzenia OUN z płynów ustrojowych

Kluczowym wyzwaniem w wykorzystaniu EVs jako wiarygodnych biomarkerów chorób OUN jest ich precyzyjna izolacja i zwiększenie liczby w płynach ustrojowych, szczególnie dotyczy to krwi, w której pęcherzyki pochodzące z mózgu stanowią jedynie niewielką, niemalże śladową frakcję całkowitej populacji EVs, zdominowanej przez pęcherzyki pochodzenia obwodowego (np. z płytek krwi, komórek śródbłonna, komórek układu odpornościowego) [21].

Celem rozwiązania powyższego problemu, opracowano specyficzne metody immunoizolacji (immunoprecypitacji). Metody te wykorzystują przeciwciała skierowane przeciwko antygenom specyficznym ekspozowanym na powierzchni EVs pochodzących z określonych typów komórek OUN [22].

Najczęściej stosowanym markerem do wychwytywania neuronalnych EVs (NEVs) z krwi, jest cząsteczka adhezji komórkowej L1 (L1CAM) [23]. Jednakże, w ostatnich latach wzrosły wątpliwości co do jej swoistości neuronalnej oraz powszechnej obecności na wszystkich NEVs. Skłania to badaczy do intensywnego poszukiwania alternatywnych lub dodatkowych, bardziej wiarygodnych markerów [23]. Potencjalnym, nowym znacznikiem NEVs są między innymi podjednostka δ receptora GABA (GABRD), receptor GPR162 czy podjednostka 2A receptora NMDA (NMDAR2A). Do izolacji astrocytarnych EVs (AEVs) wykorzystuje się przeciwciała skierowane przeciwko transporterowi glutaminianu GLAST (EAAT1) lub innym markerom uznawanym za specyficzne dla astrocytów. Intensywnie trwają również prace nad identyfikacją wiarygodnych markerów dla EVs pochodzących z mikrogleju i oligodendrocytów [24]

Alternatywą jest płyn mózgowo-rdzeniowy, który naturalnie posiada EVs pochodzenia OUN [4]. Analiza EVs w PMR może dostarczyć bardziej bezpośrednich informacji o stanie OUN, jednakże pobranie PMR pozostaje procedurą inwazyjną [25]. Dlatego też rozwój coraz bardziej czułych i specyficznych metod izolacji oraz analizy EVs pochodzenia OUN z łatwo dostępnej krwi pozostaje priorytetem w badaniach nad biomarkerami [26]. Możliwość analizy ładunku

EVs pochodzących z konkretnych typów komórek OUN (np. neuronów, astrocytów) w łatwo dostępnych płynach ustrojowych stanowi istotę potencjału diagnostycznego tzw. płynnej biopsji [4]. Ponieważ choroby neurodegeneracyjne często w sposób wysoce selektywny uszkadzają określone populacje komórek, analiza specyficznego ładunku (np. α -synukleiny w NEVs w PD, A β /p-Tau w NEVs w AD) może oferować znacznie wyższą swoistość diagnostyczną niż pomiar całkowitego poziomu tych molekuł w płynach ustrojowych, gdzie sygnał z OUN jest zagłuszany, przez dominujący sygnał obwodowy. Jednakże sukces tego podejścia zależy od identyfikacji i walidacji wiarygodnych, specyficznych markerów powierzchniowych dla EVs pochodzących z różnych komórek OUN, co jest wciąż aktywnym i dynamicznym obszarem badań. Istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że wykorzystanie paneli markerów, zamiast polegania na pojedynczych cząsteczkach, okaże się strategią bardziej skuteczną w precyzyjnym określaniu pochodzenia i stanu analizowanych EVs [26,27]

Terapeutyczny potencjał EVs w chorobach OUN

Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe stanowią potencjalną opcję terapeutyczną w leczeniu chorób ośrodkowego układu nerwowego. Wynika to z ich synergistycznego połączenia naturalnych właściwości biologicznych oraz możliwości inżynierii molekularnej [28].

EVs posiadają wiele kluczowych zalet, czyniących je potencjalnymi narzędziami terapeutycznymi przyszłości. Jest to między innymi biokompatybilność i niska immunogenność. Jako struktury pochodzenia endogennego, EVs są dobrze tolerowane przez organizm gospodarza. Minimalizuje to ryzyko niepożądanych, często groźnych reakcji immunologicznych, co stanowi istotną przewagę nad syntetycznymi nanonośnikami [28].

Posiadają poza tym zdolność do przekraczania bariery krew-mózg, w sposób naturalny potrafią transportować przez nią swój ładunek. Prawdopodobnie wykorzystują do tego specyficzne mechanizmy transcytozy (np. adsorpcyjnej lub zależnej od specyficznych receptorów), co daje możliwość dostarczania leków bezpośrednio do mózgu po podaniu systemowym (np. dożylnym, a nawet donosowym) [29].

Dodatkowo podwójna błona lipidowa EVs skutecznie chroni zamknięty w niej ładunek (leki, białka, kwasy nukleinowe) przed degradacją przez enzymy obecne w środowisku zewnątrzkomórkowym i krążeniu. Zwiększa to jego stabilność i biodostępność, maksymalizując szansę na dotarcie do celu [30]. EVs nie

są statycznymi strukturami, przez co można je poddawać różnorodnym modyfikacjom zarówno na poziomie komórki macierzystej (poprzez prekondycjonowanie lub inżynierię genetyczną), jak i po ich izolacji (poprzez ładowanie specyficznego ładunku czy modyfikację powierzchni) [31]. Pozwala to na zwiększenie ich potencjału terapeutycznego. Na przykład poprzez wzbogacenie w pożądane cząsteczki terapeutyczne lub, poprzez ukierunkowanie ich na specyficzne typy komórek lub konkretne obszary tkankowe w OUN za pomocą odpowiednich ligandów, które rozpoznają receptory docelowe [32].

Naturalne właściwości terapeutyczne EVs

EVs pochodzące z wybranych typów komórek, w szczególności z wszechstronnych mezenchymalnych komórek macierzystych (*ang. Mesenchymal Stem Cells, MSCs*), neuronalnych komórek macierzystych (*ang. Neural Stem Cells, NSCs*) oraz komórek glejowych (astrocytów, mikrogleju, oligodendrocytów), wykazują wewnętrzne, inherentne właściwości terapeutyczne. Właściwości te mogą być z powodzeniem wykorzystane w leczeniu szerokiego spektrum chorób OUN. Jest to możliwe między innymi dzięki zdolności EVs do ochrony neuronów przed śmiercią komórkową, wywołaną przez różnorodne czynniki patologiczne (np. niedotlenienie, stres oksydacyjny, ekscytotoksyczność, obecność toksycznych agregatów białkowych) [33].

Działanie to jest realizowane poprzez transfer czynników troficznych (np. BDNF, GDNF, VEGF, FGF), enzymów antyoksydacyjnych (np. katalaza, SOD1), białek ochronnych (np. PrP, ApoD, neuroglobina) oraz specyficznych, regulacyjnych miRNA (np. miR-223, miR-29c-3p). Poza tym EVs, zwłaszcza te pochodzące z MSCs, wykazują silne właściwości immunomodulujące. Potrafią one hamować nadmierną, szkodliwą aktywację mikrogleju i astrocytów, zmniejszając produkcję prozapalnych cytokin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) [33,34].

Dodatkowo promują polaryzację mikrogleju w kierunku pożądanego, przeciwzapalnego fenotypu M2 i indukują powstawanie regulatorowych limfocytów T, które wyciszą odpowiedź immunologiczną [34]. Mechanizmy te opierają się na transferze cytokin przeciwzapalnych (IL-10, TGF- β), specyficznych miRNA (np. miR-146a) oraz białek immunomodulujących (CD73, PTX3, PD-L1) [34].

EVs mogą także stymulować endogenne, naturalne procesy naprawcze w OUN, takie jak neurogenezę, angiogenezę, wzrost aksonów i dendrytów, remodeling synaptyczny czy remielinizację. Jest to wynik transferu czynników

wzrostu, miRNA regulujących różnicowanie i migrację komórek oraz innych molekuł wspierających procesy naprawcze [35,36].

Szczególnie interesujące z terapeutycznego punktu widzenia są EVs pochodzące z komórek macierzystych (SC-EVs), zwłaszcza MSCs. Badania wykazują, że to właśnie SC-EVs odpowiadają za znaczną, jeśli nie dominującą, część efektów terapeutycznych obserwowanych po transplantacji komórek macierzystych (tzw. efekt parakryny) [37,38]. Terapia SC-EVs jest postrzegana jako potencjalnie bezpieczniejsza alternatywa dla terapii komórkowej. Eliminuje ona ryzyko związane z odrzutem immunologicznym, potencjalnym tworzeniem nowotworów czy powstawaniem zatorów naczyniowych po podaniu całych komórek [39,40].

Modyfikowane EVs jako systemy dostarczania leków

Oprócz wykorzystania naturalnych właściwości terapeutycznych EVs, istnieje możliwość ich precyzyjnej inżynierii, której celem jest stworzenie zaawansowanych systemów dostarczania leków (*ang. Drug Delivery Systems, DDS*) do OUN. Modyfikacje mogą dotyczyć zarówno ładunku wewnętrznego EVs, jak i ich powierzchni zewnętrznej, dzięki czemu możliwa jest terapia celowana [41].

EVs mogą magazynować i transportować różnorodne substancje terapeutyczne.

EVs są zdolne do transportu i magazynu między innymi leków małocząsteczkowych, takich jak kurkumina czy dopamina, enzymów antyoksydacyjnych (np. katalaza), czynników wzrostu (np. GDNF), a nawet terapeutycznych przeciwciał. Dodatkowo małe interferujące RNA (siRNA) lub krótkie spinkowe RNA (shRNA) pod kątem precyzyjnego wyciszenia ekspresji genów związanych z chorobą (np. genu *BACE1* w AD, czy genu *SNCA* kodującego α -synukleinę w PD), a także mikroRNA (miRNA), o udowodnionym działaniu terapeutycznym (np. neuroprotektynym, przeciwzapalnym) [42,43,44]. Informacyjne RNA (mRNA), kodujące terapeutyczne białka, umożliwiające uzupełnienie ich niedoboru lub niskiego poziomu podczas choroby, plazmidowe DNA lub wektory wirusowe (np. AAV), celem trwałej ekspresji terapeutycznych genów [45].

Metody ładowania ładunku są różnorodne, od prostych technik fizycznych, takich jak inkubacja, sonikacja, ekstruzja czy elektroporacja (które tworzą tymczasowe pory w błonie EV, umożliwiając dyfuzję ładunku do wnętrza), po bardziej zaawansowane strategie. Te ostatnie wykorzystują inżynierię genetyczną komórek macierzystych do produkcji EVs naturalnie wzbogaconych w pożądany

ładunek (np. poprzez transfekcję plazmidami kodującymi terapeutyczne RNA lub białka fuzyjne kierujące ładunek do EVs), czy strategię opierającą się o indukowaną światłem dimeryzację białek [46,47,48].

Modyfikacje powierzchni celem terapii celowania

Aby zwiększyć skuteczność dostarczania ładunku do OUN i/lub do specyficznych typów komórek (np. neuronów, komórek glejowych, komórek nowotworowych w przypadku glejaków), powierzchnia EVs może być modyfikowana, na przykład poprzez połączenie jej z ligandami, które rozpoznają odpowiednie receptory na komórkach docelowych [49]. Popularne ligandy celujące w OUN to między innymi peptyd pochodzący z glikoproteiny wirusa wścieklizny (RVG), który wiąże się z receptorem nikotynowym dla acetylocholino (nAChR), obecnym na neuronach i komórkach śródbłónki BBB lub Angiopep-2, który celuje w receptor LRP1 [50,51].

Pozostałe strategię obejmują wykorzystanie specyficznych przeciwciał, aptamerów (krótkich nici kwasów nukleinowych o właściwościach wiążących) lub innych peptydów. Modyfikacje powierzchni można osiągnąć poprzez inżynierię genetyczną komórek macierzystych (ekspresja białek fuzyjnych: ligand połączony z białkiem błonowym EV, np. z Lamp2b lub CD63), glikoinżynierię metaboliczną z następową reakcją "klik", enzymatyczną ligację białek lub metody czysto chemiczne [52,53].

Terapia oparta na inżynierowanych EVs może potencjalnie oferować wyższą skuteczność i specyficzność oraz niższe ryzyko działań niepożądanych w porównaniu z tradycyjnymi lekami lub innymi systemami nanonośników w leczeniu chorób OUN [54]. Ponadto, naturalne EVs, zwłaszcza te pochodzące z komórek macierzystych, dzięki swojemu złożonemu, wieloskładnikowemu ładunkowi, mogą wywierać wielokierunkowe działanie terapeutyczne. Wpływają jednocześnie na różne aspekty patologii (zapalenie, apoptozę, neurogenezę, angiogenezę). Może to być szczególnie korzystne w leczeniu złożonych, wieloczynnikowych chorób neurodegeneracyjnych, w których terapię celującą w pojedynczy mechanizm często okazują się niewystarczające [55].

PRZYKŁADY CHOROBY I WYKORZYSTANIE EVS

Choroba Alzheimera (AD)

Neuropatologicznie, AD definiuje się przez dwie kluczowe cechy: obecność zewnątrzkomórkowych blaszek amyloidowych, zbudowanych głównie z toksycznego peptydu amyloidowego- β ($A\beta$), oraz obecność wewnątrzkomórkowych spletków neurofibrylarnych (NFTs), których głównym składnikiem jest patologicznie hiperfosforylowane białko tau [56]. EVs uczestniczą zarówno w procesach neurotoksycznych, stymulujących rozwój choroby, jak i potencjalnie w mechanizmach ochronnych. Jednocześnie, stanowią one źródło biomarkerów i potencjalnych narzędzi terapeutycznych [57].

EVS w patofizjologii AD

Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe, uwalniane przez różnorodne typy komórek mózgowych są zaangażowane w najważniejsze aspekty patogenezy AD [58]. Jedną z ich głównych ról patologicznych jest udział w transporcie i rozprzestrzenianiu się toksycznych form białek ($A\beta$ i p-Tau) pomiędzy komórkami mózgu. EVs mogą przenosić te patologiczne białka, chroniąc je przed degradacją w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i ułatwiając ich wychwyt przez sąsiednie, dotychczas zdrowe komórki. Przyczynia się to do propagacji patologii w sposób przypominający mechanizmy prionowe [59].

Neurony będące głównym miejscem produkcji zarówno $A\beta$, jak i tau mogą pakować wspomniane białka do EVs co prowadzi do akumulacji i rozprzestrzeniania się ich toksycznych form [60]. Astrocyty są zdolne do fagocytowania $A\beta$, ale ich zdolność do jego degradacji jest ograniczona, co prowadzi do akumulacji $A\beta$ i uwalniania go na zewnątrz w EVs, często w formie N-końcowo obciętej, która jest bardziej toksyczna [61]. Dodatkowo, astrocytarne EVs (AEVs) w AD mogą zawierać składniki układu dopełniacza (np. C1q) i cytokiny prozapalne, które nasilają tłące się neurozapalenie i potęgują uszkodzenie neuronów [62]. Istnieją dowody, że AEVs pochodzące od pacjentów z AD mogą indukować tworzenie kompleksu atakującego błonę (MAC) na neuronach prowadząc bezpośrednio do ich uszkodzenia i śmierci [63].

EVs jako biomarkery w AD

W PMR oczekiwane są wyższe stężenia EVs pochodzenia OUN. Także bardziej bezpośrednie, mniej zniekształcone odzwierciedlenia zmian patologicznych [64]. Badania wykazały istotne zmiany w stężeniach A β 42 i białka tau w EVs izolowanych z PMR pacjentów z AD [65].

Z kolei we krwi, głównym wyzwaniem pozostaje precyzyjna izolacja specyficznych subpopulacji EVs pochodzących z OUN, najczęściej neuronalnych (NEVs) lub spośród EVs obwodowych, AEVs [66]. Wykorzystuje się do tego techniki immunoizolacji oparte na specyficznych markerach powierzchniowych, takich jak L1CAM dla neuronów czy GLAST dla astrocytów [67].

Wykazano podwyższone poziomy A β 42 w NEVs izolowanych z osocza pacjentów z AD oraz z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI). Zmiany te były wykrywane nawet na wiele lat przed postawieniem klinicznej diagnozy. Wyniki dotyczące p-Tau w NEVs są mniej jednoznaczne, niektóre badania wskazują na podwyższone poziomy, podczas gdy inne nie znajdują istotnych różnic [68].

Najnowsze badania sugerują, że poziom pTau217 w NEVs (izolowanych za pomocą nowszych markerów, GABRD+ lub GPR162+) może być wręcz obniżony w AD w porównaniu do osób zdrowych i różnić się rozkładem wielkości w porównaniu do innych demencji. Ponadto, w NEVs pacjentów z AD obserwuje się obniżone poziomy białek synaptycznych (np. neurograniny, synaptotagminy, SNAP-25, synapsyny 1, pentaksyny 2, neuroliginy 1). Koreluje to z obserwowaną klinicznie utratą synaps i postępującym pogorszeniem funkcji poznawczych. Zmiany dotyczą również białek związanych z metabolizmem insuliny (patologiczna fosforylacja IRS-1) oraz funkcją lizosomów (katepsyna D, HSP70). Analiza miRNA w NEVs również ujawnia specyficzne sygnatury dla AD, na przykład obniżenie poziomu miR-342-3p czy zmiany w let-7e-5p [68,69,70].

W AEVs izolowanych z krwi pacjentów z AD stwierdzono podwyższone poziomy BACE1, rozpuszczalnego białka prekursorowego amyloidu (sAPP β), składników dopełniacza oraz cytokin zapalnych (IL-6, TNF- α , IL-1 β). Jednocześnie obserwowano obniżone poziomy A β 42, czynnika wzrostu GDNF oraz białek regulatorowych układu dopełniacza [71].

Badano również EVs pochodzące z komórek prekursorowych neuronów (identyfikowanych markerem CSPG4+). Wykazano u nich obniżone poziomy kluczowych czynników wzrostu (HGF, FGF2, FGF13, IGF-1) u pacjentów będących jeszcze w fazie przedklinicznej AD. Analiza całkowitej, niefrakcjonowanej populacji EVs w osoczu wykazała podwyższone poziomy niektórych snoRNA

(SNORD115, SNORD116) oraz mitochondrialnego RNA (mtRNA) u pacjentów z AD i MCI [72].

Potencjał diagnostyczny EVs w AD tkwi w ich zdolności do odzwierciedlania specyficznych procesów patologicznych, toczących się w konkretnych typach komórek mózgu. Analiza ładunku NEVs i AEVs we krwi może dostarczyć znacznie bardziej swoistych, precyzyjnych informacji niż pomiar tych samych molekuł w całkowitym osoczu czy surowicy, gdzie sygnał jest rozmyty. Jednakże, kluczem do klinicznego wdrożenia tych biomarkerów jest potrzeba standaryzacji metod izolacji i analizy oraz walidacja markerów powierzchniowych (takich jak L1CAM) w dużych, niezależnych kohortach pacjentów [73,74].

EVs w terapii AD

MSC-EVs wykazują wielokierunkowe działanie terapeutyczne w modelach AD. Potrafią one przekraczać BBB i działać poprzez złożone mechanizmy i mogą zawierać enzymy degradujące A β , takie jak neprylizyna (NEP) lub stymulować ich ekspresję w komórkach docelowych. Mogą również promować fagocytozę A β przez mikroglej i hamować produkcję A β poprzez dostarczanie specyficznych miRNA [75]. MSC-EVs dostarczają wiele czynników troficznych, enzymów antyoksydacyjnych (np. katalazę) i neuroprotektoryjnych miRNA. Chronią one neurony przed apoptozą, stresem oksydacyjnym i ekscytotoksycznością, stymulują neurogenezę w hipokampie i poprawiają plastyczność synaptyczną [75]. Potrafią skutecznie hamować szkodliwe neurozapalenie poprzez modulację aktywności mikrogleju i astrocytów. Zmniejszają produkcję cytokin prozapalnych i promują uwalnianie cytokin przeciwzapalnych. Mogą dostarczać miRNA (np. miR-146a) regulujące odpowiedź zapalną [75]. Liczne badania, przeprowadzone na modelach komórkowych i zwierzęcych AD, jednoznacznie wykazały, że podawanie MSC-EVs (zarówno systemowe, jak i bezpośrednio do mózgu) prowadzi do znaczącej redukcji blaszek A β , zmniejszenia neurozapalenia, poprawy funkcji synaptycznych oraz poprawy funkcji poznawczych [76]. Aby zwiększyć precyzję i skuteczność dostarczania do mózgu oraz do specyficznych komórek, EVs można modyfikować powierzchniowo. Przykładem jest przyłączenie peptydu RVG [76]. RVG-MSC-EVs wykazywały znacznie lepsze celowanie w struktury mózgu, takie jak hipokamp i kora mózgowa, oraz skuteczniejszą redukcję patologii A β i aktywacji mikrogleju w mysim modelu AD [76]. Poza tym EVs można łądować specyficznymi cząsteczkami terapeutycznymi. EVs załadowane siRNA lub shRNA skierowanym przeciwko genowi BACE1 skutecznie obniżały poziom białka

BACE1 i produkcję A β w mózgu po podaniu dożylnym lub donosowym [76].

Podobnie celowanie w białko tau za pomocą siRNA dostarczanego przez EVs jest rozważane jako potencjalna strategia terapeutyczna [77]. Ładowanie MSC-EVs terapeutycznymi miRNA, takimi jak miR-29b lub miR-22, wykazało poprawę funkcji poznawczych i działanie neuroprotektoryjne w modelach AD [77].

Inżynieria genetyczna komórek macierzystych w celu produkcji EVs wzbogaconych w enzymy degradujące A β , takie jak neprylizyna (NEP), jest strategią mającą na celu zwiększenie naturalnego klirensu A β z mózgu [77]

Zastosowanie EVs w terapii AD u ludzi jest wciąż na bardzo wczesnym etapie badań. Trwają nieliczne, pionierskie badania kliniczne I/II fazy, które oceniają bezpieczeństwo i potencjalną skuteczność MSC-EVs podawanych donosowo pacjentom z AD [77].

Choroba Parkinsona (PD)

Podobnie jak w przypadku terapii AD, pęcherzyki zewnątrzkomórkowe odgrywają w terapii PD złożoną rolę. Z jednej strony przyczyniają się do patogenez, z drugiej strony, posiadają potencjał diagnostyczny i terapeutyczny [78].

EVs w patofizjologii PD

EVs są głęboko zaangażowane w proces rozprzestrzeniania się patologicznej α -synukleiny. Zarówno neurony, jak i komórki glejowe, mogą uwalniać EVs zawierające różne formy α -synukleiny w tym jej toksyczne odmiany: oligomery i fibryle [78]. Obciążone toksycznym ładunkiem EVs mogą być następnie wychwytywane przez sąsiednie, dotychczas zdrowe neurony, gdzie indukują agregację endogennej, prawidłowej α -synukleiny, prowadząc do szerzenia się patologii [78]. Transfer α -synukleiny za pośrednictwem EVs może zachodzić nie tylko w obrębie populacji neuronów, ale także pomiędzy neuronami, a komórkami glejowymi, co tworzy patologiczną sieć komunikacji [78].

Mikroglejowe EVs (MDEVs) mogą odgrywać istotną rolę w indukcji neurozapalenia, które jest nieodłącznym elementem PD [79]. MDEVs pochodzące z aktywowanego mikrogleju mogą zawierać czynniki prozapalne (np. TNF- α , cząsteczki MHC-II) oraz samą patologiczną α -synukleinę, przyczyniając się w ten sposób do śmierci neuronów dopaminergicznych i dalszej, błędnej aktywacji komórek glejowych [79]. Z drugiej strony, mikroglej posiada również zdolność do fagocytowania EVs zawierających α -synukleinę. Jednakże proces ten może być

niewydajny lub prowadzić do dalszego rozprzestrzeniania patologii [79].

Badania sugerują, że astrocyty niosące mutację w genie LRRK2 (częsta przyczyna rodzinnej postaci PD) uwalniają EVs, które są nieprawidłowo wzbogacone w zmutowane białko LRRK2 oraz fosforylowaną α -synukleinę (pS129- α Syn). Tak zmutowane AEVs nie zapewniają odpowiedniego wsparcia troficznego neuronom dopaminergicznym, w ten sposób powodując ich powolną degenerację [80]. AEVs mogą również transportować specyficzne miRNA (np. miR-34a), które zwiększają podatność neuronów dopaminergicznych na działanie toksyn środowiskowych [80]. Oligodendrocyty, także mogą uwalniać EVs zawierające α -synukleinę, co ma szczególne znaczenie w kontekście innych synukleinopatii, takich jak zanik wieloukładowy (MSA), gdzie agregaty α -synukleiny gromadzą się głównie w oligodendrocytach [80].

EVs jako biomarkery w PD

Najczęściej badany biomarker w EVs w kontekście PD to α -synukleina. Wiele badań wykazało podwyższone poziomy całkowitej lub, co ważniejsze, oligomerycznej α -synukleiny w całkowitej populacji EVs lub w specyficznej subpopulacji neuronalnej (NEVs, izolowanej np. za pomocą L1CAM) u pacjentów z PD w porównaniu do grup kontrolnych [81].

Istotna metaanaliza sugeruje, że pomiar α -synukleiny w NEVs ma wyższą wartość dyskryminacyjną niż pomiar całkowitej α -synukleiny we krwi. Niektóre badania wskazują wręcz na obniżone poziomy α -synukleiny w NEVs. Wyniki badań dotyczących α -synukleiny w EVs izolowanych z PMR są również niejednoznaczne, jednak niektóre z nich wskazują na jej obniżone poziomy. Z kolei badania dotyczące śliny są bardziej spójne i konsekwentnie wykazują podwyższone poziomy oligomerycznej α -synukleiny oraz stosunku formy oligomerycznej do całkowitej w EVs ze śliny pacjentów z PD. Wyższe poziomy fosforylowanej α -synukleiny (pS129) w EVs ze śliny również sugerują jej potencjał jako łatwo dostępnego biomarkera [82].

Zmutowane białko LRRK2 jest silnie związane z rodzinną postacią PD. Podwyższone poziomy jego aktywnej, fosforylowanej formy (Ser(P)-1292) wykryto w EVs izolowanych z moczu pacjentów z PD. Poziomy te korelowały z nasileniem objawów niemotorycznych choroby.

DJ-1 (PARK7) posiada funkcje antyoksydacyjne. Podwyższone poziomy DJ-1 stwierdzono w NEVs izolowanych z osocza, natomiast jego utlenionej, potencjalnie dysfunkcyjnej formy (OxiDJ-1), poszukiwano w EVs z moczu

pacjentów z PD [82,83].

Zmiany w profilach miRNA i lncRNA w EVs izolowanych z PMR i krwi są również intensywnie badane jako potencjalne biomarkery PD. Zidentyfikowano szereg miRNA (np. miR-1, miR-153, miR-409-3p w PMR; miR-24, miR-195, miR-19b, miR-34a-5p, miR-331-5p we krwi) oraz lncRNA (np. Linc-POU3F3, lnc-MKRN2-42:1 we krwi), których poziomy w EVs różnią się istotnie między pacjentami z PD a grupą kontrolną. Niektóre z nich wykazują nawet korelację z nasileniem objawów choroby [83].

Podobnie jak w przypadku AD niezbędna jest standaryzacja metod izolacji i analizy EVs oraz walidacja uzyskanych wyników w dużych, niezależnych kohortach pacjentów. Pozwoli to potwierdzić rzeczywistą użyteczność kliniczną tych biomarkerów. Aktualne metaanalizy wskazują na umiarkowaną dokładność diagnostyczną obecnych biomarkerów EV dla PD oraz na znaczną heterogenność wyników pomiędzy poszczególnymi badaniami [83].

EVs w terapii PD

EVs oferują kilka strategii terapeutycznych dla PD. Wykorzystują one zarówno ich naturalne właściwości, jak i ich możliwości precyzyjnej inżynierii. EVs pochodzące z komórek macierzystych, na przykład izolowanych z miazgi zębowej (SHED-EVs), wykazują wyraźne działanie neuroprotektcyjne na wrażliwe neurony dopaminergiczne, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Działanie to przypisuje się obecności w ich ładunku koktajlu białek antyoksydacyjnych (SOD1, TXN, PRDX6, HSP70) i antyapoptotycznych (aneksyny) [84].

EVs pochodzące z astrocytów również mogą zawierać czynniki neuroprotektcyjne [84]. Ponieważ sama dopamina nie jest w stanie przekroczyć bariery krew-mózg, EVs są badane jako potencjalne nośniki do jej dostarczania bezpośrednio do mózgu [84].

EVs załadowane dopaminą, podane systemowo lub donosowo, wykazały zdolność do zwiększania poziomu dopaminy w kluczowych strukturach mózgu (prążkowie i istocie czarnej) oraz do poprawy funkcji motorycznych w zwierzęcych modelach PD. Stres oksydacyjny jest uznawany za kluczowy element patogenezy PD. EVs załadowane enzymami antyoksydacyjnymi, mogą chronić neurony dopaminergiczne przed działaniem wolnych rodników. Podanie donosowe tak naładowanych EVs w mysim modelu PD skutkowało zmniejszeniem neurozapalenia i ograniczało utratę neuronów. Astrocyty mogą również dostarczać białko antyoksydacyjne ApoD za pomocą EVs. Niedawno wykazano,

że sEVs (małe EVs) załadowane inhibitorem kinazy ROCK2 (SR3677), podane donosowo, zwiększały poziomy dopaminy i poprawiały funkcję mitochondriów w mysim modelu PD. EVs mogą być wykorzystane jako precyzyjne narzędzia do dostarczania siRNA lub shRNA skierowanych przeciwko genowi *SNCA*, kodującemu α -synukleinę [85].

Takie podejście ma na celu zmniejszenie produkcji tego patologicznego białka u samego źródła. Badania na modelach mysich wykazały, że systemowe podanie EVs niosących siRNA/shRNA przeciwko α -synukleinie prowadziło do obniżenia jej poziomu w mózgu, zapobiegania jej agregacji i ochrony neuronów [85].

Czynniki neurotroficzne, takie jak kluczowy dla neuronów dopaminergicznych GDNF (glejopochodny czynnik neurotroficzny), są ważne dla ich przeżycia. Jednakże ich skuteczne dostarczenie do mózgu stanowi duże wyzwanie, dlatego EVs są badane jako potencjalne nośniki dla GDNF. Rozważa się zarówno transplantację komórek produkujących GDNF-EVs, jak i bezpośrednie ładowanie białka GDNF lub plazmidów kodujących GDNF do izolowanych EVs. Podejścia te wykazały efekty neuroprotektcyjne i poprawę funkcji motorycznych w zwierzęcych modelach PD [86].

EVs mogą być również nośnikami dla innych substancji o potencjale terapeutycznym w PD. Przykładem jest kurkumina, znana ze swoich właściwości antyoksydacyjnych i przeciwzapalnych. Opracowano nanonośniki łączące kurkuminę z MSC-EVs, które powodowały redukcję agregatów α -synukleiny i neurozapalenia w modelach PD [87].

Padaczka

Chociaż patofizjologia padaczki jest złożona i różnorodna, pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (EVs) zaczynają być postrzegane jako potencjalne czynniki przyczyniające się do epileptogenezy, mogące jednocześnie stanowić źródło biomarkerów i potencjalnych celów terapeutycznych [88].

EVs w patofizjologii padaczki

Na podstawie badań sugeruje się, że EVs mogą pośredniczyć w komunikacji między neuronami a komórkami glejowymi, która jest zaburzona w padaczce. Dynamiczne zmiany w ładunku EVs (np. specyficzne miRNA, białka), uwalnianych w odpowiedzi na napady padaczkowe lub w trakcie długotrwałego procesu epileptogenezy, mogą przyczyniać się do patologicznych zmian plastyczności

synaptycznej, nasilenia neurozapalenia i śmierci neuronów. Na przykład, transfer specyficznych miRNA za pośrednictwem EVs między komórkami mózgu może wpływać na ekspresję kluczowych kanałów jonowych, receptorów neuroprzekazników lub czynników zapalnych. Moduluje to w ten sposób pobudliwość całych sieci neuronalnych, popychając je w kierunku stanu nadpobudliwości. Analizy transkryptomyczne sugerują, że geny związane z funkcjonowaniem EVs są znacząco wzbogacone w zwierzęcych modelach padaczki, a ich ekspresja jest modyfikowana przez stosowane leki przeciwpadaczkowe [88,89].

EVs jako biomarkery w padaczce

Badania koncentrują się głównie na analizie ładunku RNA, ze szczególnym uwzględnieniem miRNA, w EVs. Identyfikacja specyficznych profili miRNA w krążących EVs może potencjalnie pomóc w różnicowaniu typów padaczki lub w przewidywaniu lekooporności. Badania na zwierzęcych modelach padaczki (np. po indukcji stanu padaczkowego) wykazały istotne zmiany w poziomach niektórych miRNA w EVs izolowanych z mózgu. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki dotyczące konkretnych miRNA bywają niespójne między laboratoriami. Na przykład, jedno badanie sugerowało obniżenie poziomu miR-346 i miR-331-3p w EVs pochodzących z padaczkowego przodomózgowia. Konieczne są dalsze, szeroko zakrojone badania w celu walidacji tych wstępnych wyników i identyfikacji wiarygodnych, stabilnych biomarkerów miRNA w EVs u pacjentów cierpiących na padaczkę. Oprócz miRNA, analiza białek zawartych w EVs może również dostarczyć cennych informacji diagnostycznych lub prognostycznych [89]

EVs w terapii padaczki

Terapia oparta na EVs, zwłaszcza z wykorzystaniem wszechstronnych EVs pochodzących z komórek macierzystych (MSC-EVs), wykazuje potencjał w łagodzeniu negatywnych skutków stanu padaczkowego (SE) oraz w potencjalnym hamowaniu samego procesu epileptogenezy [90].

Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że donosowe podanie MSC-EVs (określanych jako A1-egzosomy ze względu na ich silne właściwości przeciwzapalne) po wystąpieniu SE może znacząco złagodzić te negatywne konsekwencje [100]. Zaobserwowano, że A1-egzosomy efektywnie docierają do hipokampa w ciągu kilku godzin po podaniu donosowym [90].

Ich działanie terapeutyczne jest wielokierunkowe i obejmuje między innymi istotne zmniejszenie utraty neuronów (zarówno neuronów glutaminergicznych, jak i hamujących neuronów GABAergicznych) w hipokampie oraz znaczące ograniczenie szkodliwego neurozapalenia, w tym hamowanie aktywacji mikrogleju i infiltracji monocytów z krwi obwodowej. Dodatkowo zapobiegają patologicznym zaburzeniom w procesie neurogenezy w hipokampie, które często występują jako długoterminowe następstwo SE oraz powodują długoterminowe zachowanie prawidłowych funkcji poznawczych i pamięciowych, które są często trwale upośledzone u zwierząt po SE, które nie otrzymały terapii EVs [90].

MSC-EVs mogą zmniejszać ekspresję cytokin prozapalnych (np. IL-1 β , TNF- α) i jednocześnie zwiększać poziom cytokin przeciwzapalnych (np. IL-10) [101].

Mechanizmy leżące u podstaw tych korzystnych efektów są prawdopodobnie związane ze złożonym, bogatym ładunkiem MSC-EVs zawierającym czynniki przeciwzapalne, neuroprotektoryjne oraz proregeneracyjne miRNA i białka [91]

Terapia MSC-EVs może okazać się nową strategią wspomagającą leczenie padaczki szczególnie w kontekście zapobiegania długoterminowym, ciężkim skutkom stanu padaczkowego. EVs oferują nieocenione zalety terapii bezkomórkowej, minimalizując ryzyko związane z transplantacją całych komórek. Ponadto, EVs mogą być potencjalnie modyfikowane do precyzyjnego dostarczania specyficznych terapeutów: leków przeciwpadaczkowych, neuroprotektoryjnych miRNA lub białek bezpośrednio do mózgu, wykorzystując ich naturalną zdolność do przekraczania BBB i internalizacji przez komórki nerwowe i glejowe po podaniu donosowym lub systemowym. Niezbędne są jednak dalsze badania mające na celu pełne zrozumienie mechanizmów działania EVs w złożonym środowisku padaczkowego mózgu i przetłumaczenie wyników przedklinicznych na skuteczne i bezpieczne zastosowania kliniczne [91].

Udar mózgu

EVs w patofizjologii udaru

Po wystąpieniu udaru mózgu uruchamiana jest kaskada zdarzeń patofizjologicznych obejmująca gwałtowną śmierć komórek (neuronów, komórek glejowych, komórek śródbłónka), gwałtownie narastające neurozapalenie, uszkodzenie bariery krew-mózg oraz wzrost stresu oksydacyjnego. W tym stanie EVs są intensywnie uwalniane przez różne typy komórek w obszarze niedokrwienia lub krwotoku, między innymi przez komórki nerwowe, astrocyty, mikroglej,

oligodendrocyty, komórki śródbłónka, a także przez płytki krwi. Ładunek tych pęcherzyków może przyczyniać się do pogłębiania uszkodzenia tkanki nerwowej, ale może też potencjalnie wspierać endogenne, naturalne mechanizmy naprawcze [92,93].

EVs pochodzące z aktywowanego mikrogleju, reaktywnych astrocytów czy uszkodzonych komórek śródbłónka mogą transportować szereg cytokin prozapalnych, chemokin oraz metaloproteinaz macierzy (MMPs). Czynniki te nasilają odpowiedź zapalną, rekrutują komórki odpornościowe do mózgu i przyczyniają się do degradacji składników BBB, zwiększając jej przepuszczalność. EVs pochodzące z płytek krwi mogą również promować stan zapalny i niebezpieczną zakrzepicę. EVs mogą przenosić cząsteczki proapoptotyczne lub bezpośrednio neurotoksyczne (np. nadmiar glutamianu, reaktywne formy tlenu), uszkadzające neurony w obszarze udaru oraz w krytycznej strefie półcienia (penumbry) [93].

Transfer uszkodzonych białek, lipidów czy fragmentów kwasów nukleinowych za pośrednictwem EVs może przyczyniać się do wtórnego uszkodzenia sąsiednich komórek i niekontrolowanego rozszerzania obszaru objętego patologią [93].

Mechanizmy ochronne i naprawcze

Z drugiej strony, EVs zwłaszcza te pochodzące z MSC-EVs lub specjalnie prekondycjonowanych komórek nerwowych mogą transportować cenne czynniki neuroprotektyjne, przeciwzapalne oraz antyoksydacyjne. Mogą one hamować apoptozę neuronów, subtelnie modulować odpowiedź zapalną (np. promując korzystny fenotyp M2 mikrogleju) i chronić przed stresem oksydacyjnym. EVs mogą dostarczać czynniki proangiogenne (np. VEGF) oraz cząsteczki stymulujące neurogenezę, wspierając w ten sposób procesy naprawcze i plastyczność neuronalną po udarze, dając nadzieję na regenerację [94,95]

Zrozumienie roli EVs w patofizjologii udaru jest niezbędne dla opracowania nowych, skuteczniejszych strategii terapeutycznych. Podejścia te mogą obejmować precyzyjne hamowanie uwalniania lub neutralizację działania szkodliwych EVs lub polegać na wykorzystaniu znacznego potencjału regeneracyjnego EVs pochodzących na przykład z komórek macierzystych [95].

EVs jako biomarkery w udarze

Dynamiczne zmiany w liczbie oraz składzie molekularnym (białka, RNA, lipidy) EVs pochodzących z różnych typów komórek (neuronów, gleju, śródbłonna, płytek krwi) mogą odzwierciedlać złożone procesy patologiczne, które toczą się w mózgu po udarze. Potencjalne zastosowania biomarkerów EV to m.in. wczesna, szybka diagnoza w tym ważne różnicowanie udaru niedokrwinnego od krwotocznego lub od innych stanów klinicznych naśladujących udar. Intensywnie badane są między innymi poziomy specyficznych miRNA, białek związanych z procesem zapalnym, markerów uszkodzenia neuronów (np. NfL) czy wskaźników aktywacji płytek krwi w krążących EVs. Największym wyzwaniem wciąż pozostaje standaryzacja metod analitycznych i walidacja kliniczna potencjalnych biomarkerów [96].

EVs w terapii udaru

Terapeutyczne zastosowanie EVs, ze szczególnym uwzględnieniem tych pochodzących z mezenchymalnych komórek macierzystych, jest intensywnie badane w kontekście udaru mózgu. Podawanie MSC-EVs (np. dożylnie lub donosowo) może prowadzić do zmniejszenia obszaru zawału, poprawy funkcji neurologicznych oraz promowania długoterminowej regeneracji uszkodzonej tkanki nerwowej. Trwają intensywne badania nad optymalizacją źródła komórek macierzystych, metod produkcji i charakteryzacji EVs, a także dróg podania i optymalnego dawkowania. Celem jest translacja strategii terapeutycznej do praktyki klinicznej. Rozważa się również zaawansowaną inżynierię EVs, poprzez wzbogacanie ich w specyficzne cząsteczki terapeutyczne i ukierunkowane ich precyzyjnie na obszar uszkodzenia w mózgu [97].

Stwardnienie rozsiane

Patogeneza i rola EVs

Patogeneza MS jest złożona i wieloczynnikowa, obejmująca predyspozycje genetyczne oraz nie do końca poznane czynniki środowiskowe, prowadzące do dysregulacji układu odpornościowego i autoagresji skierowanej przeciwko własnemu składnikom mieliny i komórkom OUN [98].

Kluczową, destrukcyjną rolę odgrywają autoreaktywne limfocyty T (zwłaszcza subpopulacje Th1 i Th17) oraz limfocyty B. Po aktywacji na obwodzie organizmu, migrują one przez osłabioną barierę krew-mózg (BBB) do OUN, gdzie inicjują i podtrzymują proces zapalny poprzez m.in. rekrutację innych komórek odpornościowych. Aktywowane komórki uwalniają cytokiny prozapalne (np. TNF- α , IFN- γ , IL-17), chemokiny, reaktywne formy tlenu i azotu oraz inne czynniki cytotoksyczne, bezpośrednio uszkadzając oligodendrocyty oraz same aksony. Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe uczestniczą w komunikacji między komórkami układu odpornościowego, a komórkami OUN i przyczyniają się do kluczowych procesów patologicznych w MS. EVs pochodzące z komórek prezentujących antygen, limfocytów T i B mogą transportować antygeny (w tym potencjalne autoantygeny mielinowe), cząsteczki MHC, kostymulujące ligandy oraz cytokiny prozapalne. Potrafią one przyczyniać się do aktywacji i różnicowania limfocytów T, przełamania tolerancji immunologicznej, migracji komórek przez BBB oraz podtrzymywania tłącego się stanu zapalnego w OUN. Mogą na przykład promować prezentację antygenów mielinowych i stymulować agresywną odpowiedź T-komórkową. Z drugiej strony EVs pochodzące z komórek regulatorowych (np. limfocytów Treg) mogą transportować cząsteczki immunosupresyjne (np. specyficzne miRNA), które mogą potencjalnie hamować niepożądaną odpowiedź autoimmunologiczną. EVs uwalniane przez aktywowane komórki glejowe (mikroglej, astrocyty) oraz przez uszkodzone neurony i oligodendrocyty mogą zawierać czynniki neurotoksyczne, prozapalne i proapoptotyczne. Przyczyniają się one bezpośrednio do demielinizacji, uszkodzenia aksonów i śmierci komórek nerwowych. Mogą również uczestniczyć w transporcie i rozprzestrzenianiu się uszkodzonych składników komórkowych lub patologicznych białek [99].

Pomimo że dominująca rola EVs w MS może być związana z procesami patologicznymi, istnieją również dowody sugerujące ich potencjalny udział w mechanizmach naprawczych [99].

Heterogenność kliniczna i biomarkery EV

MS charakteryzuje się znaczną heterogennością kliniczną, wynikającą prawdopodobnie z subtelnych różnic w dominujących mechanizmach patologicznych. Wyróżnia się główne postaci choroby: rzutowo-remisyjną (RRMS), wtórnie postępującą (SPMS) oraz pierwotnie postępującą (PPMS). Przebieg choroby, nasilenie objawów i odpowiedź na dostępne leczenie mogą znacznie różnić się między poszczególnymi pacjentami [100].

Badania koncentrują się na wnikliwej analizie ładunku EVs. W tym między innymi markerów uszkodzenia aksonów (np. neurofilamenty lekkie - NfL), białek mieliny (np. zasadowe białko mieliny - MBP, glikoproteina mieliny oligodendrocytów - MOG), markerów zapalenia i aktywacji komórek glejowych. Podwyższony poziom NfL w EVs silnie koreluje z aktywnością choroby i progresją niepełnosprawności. Także specyficzne profile miRNA i innych niekodujących RNA (ncRNA) w EVs mogą odzwierciedlać złożone procesy immunologiczne i neurodegeneracyjne, które toczą się w OUN pacjentów z MS. Poza tym zmiany w składzie lipidowym EVs mogą również dostarczać cennych informacji o procesach demielinizacji i zapalenia [100].

Identyfikacja wiarygodnych sygnatur molekularnych w EVs, potencjalnie specyficznych dla różnych postaci MS lub poszczególnych etapów choroby, jest kluczowym celem badawczym. Może ona przyczynić się do lepszej stratyfikacji pacjentów i personalizacji terapii, dostosowując leczenie do indywidualnych potrzeb [100].

Wyzwania terapeutyczne i potencjał EVs

Pomimo znaczących postępów w leczeniu MS, dostępne terapie modyfikujące przebieg choroby (DMDs) skupiają się głównie na hamowaniu procesów zapalnych i autoimmunologicznych. Mają one jednak ograniczony wpływ na postępującą, nieuchronną neurodegenerację i nie prowadzą do wyleczenia. Istnieje potrzeba opracowania nowych strategii terapeutycznych, które będą nie tylko skutecznie hamować zapalenie, ale również aktywnie promować neuroprotekcję i remielinizację [101].

EVs ze względu na ich unikalną zdolność do przekraczania BBB oraz ich wrodzone właściwości immunomodulujące i regeneracyjne stanowią szansę dla rozwoju nowych ścieżek terapeutycznych. Naturalne EVs (zwłaszcza MSC-EVs) wykazują silne działanie przeciwzapalne i neuroprotektoryjne w przedklinicznych modelach MS (np. w powszechnie stosowanym modelu EAE - eksperymentalnym autoimmunologicznym zapaleniu mózgu i rdzenia). Mogą one hamować autoagresję, zmniejszać demielinizację i stan zapalny w OUN oraz promować naturalne procesy naprawcze.

Istnieje możliwość precyzyjnej modyfikacji EVs w celu dostarczania specyficznych leków (np. przeciwzapalnych, proremielinizacyjnych) lub cząsteczek terapeutycznych (np. miRNA, siRNA, czynników wzrostu) bezpośrednio do OUN. Można je również ukierunkować na specyficzne typy komórek (np. aktywowane

komórki odpornościowe, oligodendrocyty), zwiększając precyzję terapii. Pomimo pozytywnych wyników przedklinicznych, translacja terapii opartych na EVs do warunków klinicznych w MS napotyka na liczne wyzwania. Należą do nich konieczność standaryzacji metod produkcji i charakteryzacji EVs, zapewnienie ich długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności w badaniach klinicznych, optymalizacja dróg podania oraz, co fundamentalne, lepsze zrozumienie złożonych mechanizmów ich działania w skomplikowanym, dynamicznym środowisku OUN pacjentów z MS [102,103].

PODSUMOWANIE

Zaprezentowane w niniejszej monografii badania potwierdzają istotną, aczkolwiek niezwykle złożoną, rolę pęcherzyków zewnątrzkomórkowych w sieci komunikacji międzykomórkowej oraz w patogenezie chorób ośrodkowego układu nerwowego. Wykazano ponadto wątpliwość, czy EVs mogą aktywnie uczestniczyć w propagacji patologii. Czynią to poprzez transport toksycznych białek, takich jak A β czy α -synukleina, w mechanizmie przypominającym priony. Jednocześnie, ich właściwości w tym zdolność do pokonywania bariery krew-mózg oraz transportowania ładunku molekularnego (białek, RNA, lipidów) mogą zostać wykorzystane w diagnostyce.

Interwencje oparte na wykorzystaniu naturalnych, wielokierunkowych właściwości EVs (szczególnie cennych neuroprotektyjnych i immunomodulujących EVs pochodzących z komórek macierzystych) oraz modyfikowane EVs, działające jako zaawansowane systemy dostarczania leków (np. siRNA wyciszającego szkodliwe geny), stanowią nową perspektywę w leczeniu, a potencjalnie także w profilaktyce, szerokiego spektrum chorób neurologicznych. Niemniej jednak, wymaga to intensyfikacji dalszych badań nad standaryzacją metod izolacji i charakteryzacji EVs, walidacją potencjalnych biomarkerów w dużych kohortach pacjentów oraz optymalizacją i wnikliwą oceną bezpieczeństwa rozwijanych strategii terapeutycznych. W ten sposób możliwe będzie bezpieczne wykorzystanie maksymalnego potencjału EVs w terapii chorób OUN.

REFERENCJE

1. Hill, Andrew F. „Extracellular Vesicles and Neurodegenerative Diseases”. *The Journal of Neuroscience*, t. 39, nr 47, listopad 2019, s. 9269–73. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0147-18.2019>.

2. Palazzolo, Stefano, i in. „The History of Small Extracellular Vesicles and Their Implication in Cancer Drug Resistance”. *Frontiers in Oncology*, t. 12, sierpień 2022. *Frontiers*, <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.948843>.
3. Colombo, Marina, i in. „Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles”. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, t. 30, 2014, s. 255–89. *PubMed*, <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101512-122326>.
4. Takasugi, Masaki. „Emerging roles of extracellular vesicles in cellular senescence and aging”. *Aging Cell*, t. 17, nr 2, kwiecień 2018, s. e12734. *PubMed Central*, <https://doi.org/10.1111/accel.12734>.
5. van Niel, Guillaume, i in. „Shedding Light on the Cell Biology of Extracellular Vesicles”. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, t. 19, nr 4, kwiecień 2018, s. 213–28. *PubMed*, <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125>.
6. Yáñez-Mó, María, i in. „Biological Properties of Extracellular Vesicles and Their Physiological Functions”. *Journal of Extracellular Vesicles*, t. 4, 2015, s. 27066. *PubMed*, <https://doi.org/10.3402/jev.v4.27066>.
7. Wang, Hanshu, i in. „Reassessment of the Proteomic Composition and Function of Extracellular Vesicles in the Seminal Plasma”. *Endocrinology*, t. 163, nr 1, styczeń 2022, s. bqab214. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1210/endocr/bqab214>.
8. Filannino, Francesca Martina, i in. „Extracellular Vesicles in the Central Nervous System: A Novel Mechanism of Neuronal Cell Communication”. *International Journal of Molecular Sciences*, t. 25, nr 3, styczeń 2024, s. 1629. *PubMed Central*, <https://doi.org/10.3390/ijms25031629>.
9. Tian, Jing, i in. „Potential roles of extracellular vesicles in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of autoimmune diseases”. *International Journal of Biological Sciences*, t. 16, nr 4, styczeń 2020, s. 620–32. *PubMed Central*, <https://doi.org/10.7150/ijbs.39629>.
10. Pulliam, Lynn, i in. „Plasma Neuronal Exosomes Serve as Biomarkers of Cognitive Impairment in HIV Infection and Alzheimer’s Disease”. *Journal of Neurovirology*, t. 25, nr 5, październik 2019, s. 702–09. *PubMed*, <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0695-4>.

11. armalavičiūtė, Akvilė, i Augustas Pivoriūnas. „Exosomes as a Potential Novel Therapeutic Tools against Neurodegenerative Diseases”. *Pharmacological Research*, t. 113, nr Pt B, listopad 2016, s. 816–22. PubMed, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.002>.
12. Aili, Yirizhati, i in. „Tumor microenvironment and exosomes in brain metastasis: Molecular mechanisms and clinical application”. *Frontiers in Oncology*, t. 12, październik 2022, s. 983878. PubMed Central, <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.983878>.
13. Ao, Chuncao, i in. „The role of Cdk5 in neurological disorders”. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, t. 16, lipiec 2022, s. 951202. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.951202>.
14. Jiang, Liquan, i in. „Exosomes in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Alzheimer’s Disease”. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, t. 25, maj 2019, s. 3329–35. PubMed Central, <https://doi.org/10.12659/MSM.914027>.
15. Jackson, Noel A., i in. „The Prion-like Transmission of Tau Oligomers via Exosomes”. *Frontiers in Aging Neuroscience*, t. 14, sierpień 2022. Frontiers, <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.974414>.
16. Huang, Mingzhu, i in. „ α -Synuclein: A Multifunctional Player in Exocytosis, Endocytosis, and Vesicle Recycling”. *Frontiers in Neuroscience*, t. 13, styczeń 2019. Frontiers, <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00028>.
17. Guedes, Vivian A., i in. „Extracellular Vesicle Proteins and MicroRNAs as Biomarkers for Traumatic Brain Injury”. *Frontiers in Neurology*, t. 11, lipiec 2020. Frontiers, <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00663>.
18. Norman, Maia, i in. „L1CAM Is Not Associated with Extracellular Vesicles in Human Cerebrospinal Fluid or Plasma”. *Nature Methods*, t. 18, nr 6, czerwiec 2021, s. 631–34. PubMed, <https://doi.org/10.1038/s41592-021-01174-8>.
19. Veziroglu, Eren M., i George I. Mias. „Characterizing Extracellular Vesicles and Their Diverse RNA Contents”. *Frontiers in Genetics*, t. 11, lipiec 2020, s. 700. PubMed Central, <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00700>.
20. Oshchepkova, Anastasiya, i in. „Extracellular Vesicles for Therapeutic Nucleic Acid Delivery: Loading Strategies and Challenges”. *International*

- Journal of Molecular Sciences, t. 24, nr 8, kwiecień 2023, s. 7287. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/ijms24087287>.
21. Jia, Longfei, i in. „Concordance between the Assessment of A β 42, T-Tau, and P-T181-Tau in Peripheral Blood Neuronal-Derived Exosomes and Cerebrospinal Fluid”. *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association*, t. 15, nr 8, sierpień 2019, s. 1071–80. PubMed, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.05.002>.
 22. Zhao, Xinrui, i Shenglin Huang. „Plasma Extracellular Vesicle: A Novel Biomarker for Neurodegenerative Disease Diagnosis”. *Extracellular Vesicles and Circulating Nucleic Acids*, t. 5, nr 3, wrzesień 2024, s. 569–73. www.oapublish.com, <https://doi.org/10.20517/evcna.2024.56>.
 23. Hornung, Simon, i in. „CNS-Derived Blood Exosomes as a Promising Source of Biomarkers: Opportunities and Challenges”. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, t. 13, marzec 2020. Frontiers, <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00038>.
 24. Muraoka, Satoshi, i in. „Assessment of Separation Methods for Extracellular Vesicles from Human and Mouse Brain Tissues and Human Cerebrospinal Fluids”. *Methods (San Diego, Calif.)*, t. 177, maj 2020, s. 35–49. PubMed, <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.02.002>.
 25. Tang, Norina. „Exosomes in multiple sclerosis and Alzheimer’s disease – Adversary and ally”. *Biomedical Journal*, t. 47, nr 5, październik 2024, s. 100665. PubMed Central, <https://doi.org/10.1016/j.bj.2023.100665>.
 26. Gonul, Ceren Perihan, i in. „Neuron-Derived Extracellular Vesicles: Emerging Biomarkers and Functional Mediators in Alzheimer’s Disease, With Comparative Insights Into Neurodevelopment and Aging”. *Developmental Neurobiology*, t. 85, nr 3, lipiec 2025, s. e22984. PubMed, <https://doi.org/10.1002/dneu.22984>.
 27. Pistono, Cristiana, i in. „Glia-Derived Extracellular Vesicles: Role in Central Nervous System Communication in Health and Disease”. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, t. 8, styczeń 2021, s. 623771. PubMed Central, <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.623771>.

28. Chen, Tiangang, i in. „Extracellular Vesicles as Vital Players in Drug Delivery: A Focus on Clinical Disease Treatment”. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, t. 13, maj 2025. *Frontiers*, <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1600227>.
29. Yuan, Yiwen, i in. „Extracellular Vesicle-Based Therapeutics in Neurological Disorders”. *Pharmaceutics*, t. 14, nr 12, listopad 2022, s. 2652. *PubMed Central*, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122652>.
30. Andjus, Pavle, i in. „Extracellular Vesicles as Innovative Tool for Diagnosis, Regeneration and Protection against Neurological Damage”. *International Journal of Molecular Sciences*, t. 21, nr 18, wrzesień 2020, s. 6859. *PubMed Central*, <https://doi.org/10.3390/ijms21186859>.
31. Murphy, Daniel E., i in. „Extracellular Vesicle-Based Therapeutics: Natural versus Engineered Targeting and Trafficking”. *Experimental & Molecular Medicine*, t. 51, nr 3, marzec 2019, s. 1–12. *PubMed*, <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0223-5>.
32. Seyedaghamiri, Fatemehsadat, i in. „Exosomes-based therapy of stroke, an emerging approach toward recovery”. *Cell Communication and Signaling*, t. 20, nr 1, lipiec 2022, s. 110. *BioMed Central*, <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00919-y>.
33. Zhang, Xiang-Min, i in. „Current progression in application of extracellular vesicles in central nervous system diseases”. *European Journal of Medical Research*, t. 29, nr 1, styczeń 2024, s. 15. *BioMed Central*, <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01606-5>.
34. Beetler, Danielle J., i in. „Extracellular vesicles as personalized medicine”. *Molecular aspects of medicine*, t. 91, czerwiec 2023, s. 101155. *PubMed Central*, <https://doi.org/10.1016/j.mam.2022.101155>.
35. Riazifar, Milad, i in. „Stem Cell-Derived Exosomes as Nanotherapeutics for Autoimmune and Neurodegenerative Disorders”. *ACS Nano*, t. 13, nr 6, czerwiec 2019, s. 6670–88. *PubMed*, <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b01004>.
36. Maumus, Marie, i in. „Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: Opportunities and Challenges for Clinical Translation”. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, t. 8, wrzesień 2020, s. 997. *PubMed Central*, <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00997>.

37. Upadhya, Raghavendra, i Ashok K. Shetty. „Extracellular Vesicles for the Diagnosis and Treatment of Parkinson’s Disease”. *Aging and Disease*, t. 12, nr 6, wrzesień 2021, s. 1438–50. PubMed, <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0516>.
38. Liu, Sen, i in. „Exosomes derived from bone-marrow mesenchymal stem cells alleviate cognitive decline in AD-like mice by improving BDNF-related neuropathology”. *Journal of Neuroinflammation*, t. 19, nr 1, luty 2022, s. 35. BioMed Central, <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02393-2>.
39. Karnas, Elżbieta, i in. „Stem cell- derived extracellular vesicles as new tools in regenerative medicine - Immunomodulatory role and future perspectives”. *Frontiers in Immunology*, t. 14, styczeń 2023, s. 1120175. PubMed Central, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1120175>.
40. Rani, Sweta, i Thomas Ritter. „The Exosome - A Naturally Secreted Nanoparticle and Its Application to Wound Healing”. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla.)*, t. 28, nr 27, lipiec 2016, s. 5542–52. PubMed, <https://doi.org/10.1002/adma.201504009>.
41. Elsharkasy, Omnia M., i in. „Extracellular Vesicles as Drug Delivery Systems: Why and How?” *Advanced Drug Delivery Reviews*, t. 159, 2020, s. 332–43. PubMed, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.04.004>.
42. Dad, Haseeb Anwar, i in. „Plant Exosome-like Nanovesicles: Emerging Therapeutics and Drug Delivery Nanoplatfoms”. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*, t. 29, nr 1, styczeń 2021, s. 13–31. PubMed, <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.11.030>.
43. Pauwels, Marie J., i in. „Special delEVery: Extracellular Vesicles as Promising Delivery Platform to the Brain”. *Biomedicines*, t. 9, nr 11, listopad 2021, s. 1734. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111734>.
44. Liu, Chunying, i Changqing Su. „Design strategies and application progress of therapeutic exosomes”. *Theranostics*, t. 9, nr 4, styczeń 2019, s. 1015–28. PubMed Central, <https://doi.org/10.7150/thno.30853>.

45. Ziegler, Jessica N., i Changhai Tian. „Engineered Extracellular Vesicles: Emerging Therapeutic Strategies for Translational Applications”. *International Journal of Molecular Sciences*, t. 24, nr 20, październik 2023, s. 15206. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/ijms242015206>.
46. Lu, Yicheng, i in. „Exosome-Based Carrier for RNA Delivery: Progress and Challenges”. *Pharmaceutics*, t. 15, nr 2, luty 2023, s. 598. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020598>.
47. Shaimardanova, Alisa A., i in. „Extracellular vesicles in the diagnosis and treatment of central nervous system diseases”. *Neural Regeneration Research*, t. 15, nr 4, październik 2019, s. 586–96. PubMed Central, <https://doi.org/10.4103/1673-5374.266908>.
48. Ha, Dinh, i in. „Exosomes as Therapeutic Drug Carriers and Delivery Vehicles across Biological Membranes: Current Perspectives and Future Challenges”. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, t. 6, nr 4, lipiec 2016, s. 287–96. PubMed, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.02.001>.
49. Bohrium | AI for Science with Global Scientists. <https://www.bohrium.com/paper-details/designer-exosomes-produced-by-implanted-cells-intracerebrally-deliver-therapeutic-cargo-for-parkinson-s-disease-treatment/813046316924928001-10026>.
50. Zhang, Ying, i in. „Recent advances in exosome-mediated nucleic acid delivery for cancer therapy”. *Journal of Nanobiotechnology*, t. 20, nr 1, czerwiec 2022, s. 279. BioMed Central, <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01472-z>.
51. Zeng, Haifeng, i in. „Current Strategies for Exosome Cargo Loading and Targeting Delivery”. *Cells*, t. 12, nr 10, maj 2023, s. 1416. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/cells12101416>.
52. Skouras, Panagiotis, i in. „Exosomes as Novel Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Tools in Gliomas”. *International Journal of Molecular Sciences*, t. 24, nr 12, czerwiec 2023, s. 10162. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/ijms241210162>.
53. Jóźwicka, Teresa Maria, i in. „Exosomes–Promising Carriers for Regulatory Therapy in Oncology”. *Cancers*, t. 16, nr 5, luty 2024, s. 923. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/cancers16050923>.

54. Si, Qingying, i in. „Exosomes in brain diseases: Pathogenesis and therapeutic targets”. *MedComm*, t. 4, nr 3, czerwiec 2023, s. e287. PubMed Central, <https://doi.org/10.1002/mco2.287>.
55. Hashemi, Amir, i in. „Extracellular Vesicles and Hydrogels: An Innovative Approach to Tissue Regeneration”. *ACS Omega*, t. 9, nr 6, luty 2024, s. 6184–218. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c08280>.
56. Sardar Sinha, Maitrayee, i in. „Alzheimer’s Disease Pathology Propagation by Exosomes Containing Toxic Amyloid-Beta Oligomers”. *Acta Neuropathologica*, t. 136, nr 1, lipiec 2018, s. 41–56. PubMed, <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1868-1.000>
57. You, Yang, i Tsuneya Ikezu. „Emerging Roles of Extracellular Vesicles in Neurodegenerative Disorders”. *Neurobiology of Disease*, t. 130, październik 2019, s. 104512. PubMed, <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104512>.
58. Ruan, Zhi, i in. „Alzheimer’s Disease Brain-Derived Extracellular Vesicles Spread Tau Pathology in Interneurons”. *Brain: A Journal of Neurology*, t. 144, nr 1, luty 2021, s. 288–309. PubMed, <https://doi.org/10.1093/brain/awaa376>.
59. Muraoka, Satoshi, i in. „Proteomic and Biological Profiling of Extracellular Vesicles from Alzheimer’s Disease Human Brain Tissues”. *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association*, t. 16, nr 6, czerwiec 2020, s. 896–907. PubMed, <https://doi.org/10.1002/alz.12089>.
60. Nogueras-Ortiz, Carlos J., i in. „Astrocyte- and Neuron-Derived Extracellular Vesicles from Alzheimer’s Disease Patients Effect Complement-Mediated Neurotoxicity”. *Cells*, t. 9, nr 7, lipiec 2020, s. 1618. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/cells9071618>.
61. Han, Jialin, i in. „The Roles of Microglia and Astrocytes in Neuroinflammation of Alzheimer’s Disease”. *Frontiers in Neuroscience*, t. 19, maj 2025. Frontiers, <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1575453>.
62. Wiersema, Anna F., i in. „Shared and Distinct Changes in the Molecular Cargo of Extracellular Vesicles in Different Neurodegenerative Diseases”. *Cellular and Molecular Life Sciences*, t. 81, nr 1, grudzień 2024, s. 479. Springer Link, <https://doi.org/10.1007/s00018-024-05522-7>.

63. Goetzl, Edward J., i in. „Cargo Proteins of Plasma Astrocyte-Derived Exosomes in Alzheimer’s Disease”. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, t. 30, nr 11, listopad 2016, s. 3853–59. PubMed, <https://doi.org/10.1096/fj.201600756R>.
64. Kapogiannis, Dimitrios, i in. „Association of Extracellular Vesicle Biomarkers With Alzheimer Disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging”. *JAMA Neurology*, t. 76, nr 11, listopad 2019, s. 1340–51. PubMed, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2462>.
65. Hamlett, Eric D., i in. „Neuronal exosomes reveal Alzheimer’s disease biomarkers in Down syndrome”. *Alzheimer’s & dementia : the journal of the Alzheimer’s Association*, t. 13, nr 5, maj 2017, s. 541–49. PubMed Central, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.012>.
66. Hamlett, Eric D., i in. „Neuronal exosomes reveal Alzheimer’s disease biomarkers in Down syndrome”. *Alzheimer’s & dementia : the journal of the Alzheimer’s Association*, t. 13, nr 5, maj 2017, s. 541–49. PubMed Central, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.012>.
67. Zou, Yutong, i in. „Review on the Roles of Specific Cell-Derived Exosomes in Alzheimer’s Disease”. *Frontiers in Neuroscience*, t. 16, lipiec 2022. Frontiers, <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.936760>.
68. An, Chengyu, i in. „Biofluid biomarkers for Alzheimer’s disease: past, present, and future”. *Medical Review*, t. 4, nr 6, s. 467–91. PubMed Central, <https://doi.org/10.1515/mr-2023-0071>.
69. Badhwar, AmanPreet, i Arsalan S. Haqqani. „Biomarker Potential of Brain-Secreted Extracellular Vesicles in Blood in Alzheimer’s Disease”. *Alzheimer’s & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, t. 12, nr 1, 2020, s. e12001. PubMed, <https://doi.org/10.1002/dad2.12001>.
70. Kapogiannis, Dimitrios, i in. „Dysfunctionally phosphorylated type 1 insulin receptor substrate in neural-derived blood exosomes of preclinical Alzheimer’s disease”. *The FASEB Journal*, t. 29, nr 2, luty 2015, s. 589–96. PubMed Central, <https://doi.org/10.1096/fj.14-262048>.
71. Malaguarnera, Michele, i Andrea Cabrera-Pastor. „Emerging Role of Extracellular Vesicles as Biomarkers in Neurodegenerative Diseases and Their Clinical and Therapeutic Potential in Central Nervous System

- Pathologies". *International Journal of Molecular Sciences*, t. 25, nr 18, wrzesień 2024, s. 10068. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/ijms251810068>.
72. Eren, Erden, i in. „Neuronal-Derived EV Biomarkers Track Cognitive Decline in Alzheimer’s Disease”. *Cells*, t. 11, nr 3, styczeń 2022, s. 436. PubMed, <https://doi.org/10.3390/cells11030436>.
73. Kumar, Ashish, i in. „MicroRNA Expression in Extracellular Vesicles as a Novel Blood-Based Biomarker for Alzheimer’s Disease”. *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association*, t. 19, nr 11, listopad 2023, s. 4952–66. PubMed, <https://doi.org/10.1002/alz.13055>.
74. Wang, Ting, i in. „MCP-1 Levels in Astrocyte-Derived Exosomes Are Changed in Preclinical Stage of Alzheimer’s Disease”. *Frontiers in Neurology*, t. 14, 2023, s. 1119298. PubMed, <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1119298>.
75. Cui, Guo-Hong, i in. „Exosomes Derived from Hypoxia-Preconditioned Mesenchymal Stromal Cells Ameliorate Cognitive Decline by Rescuing Synaptic Dysfunction and Regulating INfLammatory Responses in APP/PS1 Mice”. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, t. 32, nr 2, luty 2018, s. 654–68. PubMed, <https://doi.org/10.1096/fj.201700600R>.
76. Cone, Allaura S., i in. „Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate Alzheimer’s disease-like phenotypes in a preclinical mouse model”. *Theranostics*, t. 11, nr 17, lipiec 2021, s. 8129–42. PubMed Central, <https://doi.org/10.7150/thno.62069>.
77. Zhou, Wantong, i in. „Stem cell-derived extracellular vesicles in the therapeutic intervention of Alzheimer’s Disease, Parkinson’s Disease, and stroke”. *Theranostics*, t. 14, nr 8, maj 2024, s. 3358–84. PubMed Central, <https://doi.org/10.7150/thno.95953>.
78. Wang, Xuemei, i in. „ α -Synuclein species in plasma neuron-derived extracellular vesicles as biomarkers for iRBD”. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, t. 11, nr 11, wrzesień 2024, s. 2891–903. PubMed Central, <https://doi.org/10.1002/acn3.52200>.

79. Jiang, Cheng, i in. „Serum Neuronal Exosomes Predict and Differentiate Parkinson’s Disease from Atypical Parkinsonism”. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, t. 91, nr 7, lipiec 2020, s. 720–29. PubMed, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322588>.
80. Shippey, Laura E., i in. „Propagation of Parkinson’s disease by extracellular vesicle production and secretion”. *Biochemical Society Transactions*, t. 50, nr 5, październik 2022, s. 1303–14. PubMed Central, <https://doi.org/10.1042/BST20220204>.
81. Ma, Zi-lu, i in. „Biomarkers of Parkinson’s Disease: From Basic Research to Clinical Practice”. *Aging and Disease*, t. 15, nr 4, sierpień 2024, s. 1813–30. PubMed Central, <https://doi.org/10.14336/AD.2023.1005>.
82. Leggio, Loredana, i in. „Extracellular Vesicles as Nanotherapeutics for Parkinson’s Disease”. *Biomolecules*, t. 10, nr 9, wrzesień 2020, s. 1327. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/biom10091327>.
83. Wang, Lin, i Lijuan Zhang. „Circulating Exosomal miRNA as Diagnostic Biomarkers of Neurodegenerative Diseases”. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, t. 13, kwiecień 2020, s. 53. PubMed Central, <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00053>.
84. Sul, Jae Hoon, i in. „Dopamine-conjugated extracellular vesicles induce autophagy in Parkinson’s disease”. *Journal of Extracellular Vesicles*, t. 13, nr 12, grudzień 2024, s. e70018. PubMed Central, <https://doi.org/10.1002/jev2.70018>.
85. Chen, Sin-Yu, i in. „Engineered extracellular vesicles carrying let-7a-5p for alleviating iNfLammation in acute lung injury”. *Journal of Biomedical Science*, t. 31, marzec 2024, s. 30. PubMed Central, <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01019-4>.
86. Pinnell, Jennifer R., i in. „Exosomes in Parkinson Disease”. *Journal of neurochemistry*, t. 157, nr 3, maj 2021, s. 413–28. PubMed Central, <https://doi.org/10.1111/jnc.15288>.
87. Zubair, Muhammad, i in. „Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a plausible immunomodulatory therapeutic tool for iNfLammatory diseases”. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, t. 13, marzec 2025, s. 1563427. PubMed Central, <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1563427>.

88. Long, Qianfa, i in. „Intranasal MSC-derived A1-exosomes ease iNfLammation, and prevent abnormal neurogenesis and memory dysfunction after status epilepticus”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, t. 114, nr 17, kwiecień 2017, s. E3536–45. PubMed Central, <https://doi.org/10.1073/pnas.1703920114>.
89. Born, Louis J., i in. „Therapeutic potential of extracellular vesicle-associated long noncoding RNA”. *Bioengineering & Translational Medicine*, t. 5, nr 3, lipiec 2020, s. e10172. PubMed Central, <https://doi.org/10.1002/btm2.10172>.
90. Li, Wenjun, i in. „NeuroiNfLammation in Epileptogenesis: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies”. *Frontiers in Immunology*, t. 14, grudzień 2023. Frontiers, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1269241>.
91. Upadhyaya, Dinesh, i Ashok K. Shetty. „Promise of Extracellular Vesicles for Diagnosis and Treatment of Epilepsy”. *Epilepsy & Behavior: E&B*, t. 121, nr Pt B, sierpień 2021, s. 106499. PubMed, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106499>.
92. Coleman, Leon G. „The emerging world of subcellular biological medicine: extracellular vesicles as novel biomarkers, targets, and therapeutics”. *Neural Regeneration Research*, t. 17, nr 5, wrzesień 2021, s. 1020–22. PubMed Central, <https://doi.org/10.4103/1673-5374.324846>.
93. Qiu, Lina, i in. „Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Attenuate tPA-Induced Blood-Brain Barrier Disruption in Murine Ischemic Stroke Models”. *Acta Biomaterialia*, t. 154, grudzień 2022, s. 424–42. PubMed, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.10.022>.
94. Xie, Yuan, i in. „Effects of extracellular vesicles for ischemic stroke: A meta-analysis of preclinical studies”. *Experimental and Therapeutic Medicine*, t. 28, nr 1, maj 2024, s. 287. PubMed Central, <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12575>.
95. Zhang, Xiaoming, i in. „Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Preclinical Studies”. *Brain Research Bulletin*, t. 221, luty 2025, s. 111219. PubMed, <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2025.111219>.

96. Zhou, Weihang, i in. „Extracellular vesicles for delivering therapeutic agents in ischemia/reperfusion injury”. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, t. 19, nr 6, grudzień 2024, s. 100965. PubMed Central, <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2024.100965>.
97. Li, Fan, i in. „The Emerging Role of Extracellular Vesicle Derived From Neurons/Neurogliocytes in Central Nervous System Diseases: Novel Insights Into Ischemic Stroke”. *Frontiers in Pharmacology*, t. 13, kwiecień 2022, s. 890698. PubMed Central, <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.890698>.
98. Cabrera-Pastor, Andrea. „Extracellular Vesicles as Mediators of Neuroinflammation in Intercellular and Inter-Organ Crosstalk”. *International Journal of Molecular Sciences*, t. 25, nr 13, czerwiec 2024, s. 7041. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/ijms25137041>.
99. Kandeel, Mahmoud, i in. „Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: An Emerging Diagnostic and Therapeutic Biomolecules for Neurodegenerative Disabilities”. *Biomolecules*, t. 13, nr 8, sierpień 2023, s. 1250. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/biom13081250>.
100. Gutiérrez-Fernández, María, i in. „Potential Roles of Extracellular Vesicles as Biomarkers and a Novel Treatment Approach in Multiple Sclerosis”. *International Journal of Molecular Sciences*, t. 22, nr 16, sierpień 2021, s. 9011. PubMed, <https://doi.org/10.3390/ijms22169011>.
101. D’Anca, Marianna, i in. „Extracellular Vesicles in Multiple Sclerosis: Role in the Pathogenesis and Potential Usefulness as Biomarkers and Therapeutic Tools”. *Cells*, t. 10, nr 7, lipiec 2021, s. 1733. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/cells10071733>.
102. Manna, Ida, i in. „Extracellular Vesicles in Multiple Sclerosis: Their Significance in the Development and Possible Applications as Therapeutic Agents and Biomarkers”. *Genes*, t. 15, nr 6, czerwiec 2024, s. 772. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/genes15060772>.
103. Wang, Ke, i in. „Extracellular Vesicles as Innovative Treatment Strategy for Amyotrophic Lateral Sclerosis”. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, t. 9, listopad 2021. Frontiers, <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.754630>.

NOWE HORYZONTY LECZENIA URAZU RDZENIA KRĘGOWEGO

**Patryk Adamczyk, Piotr Głodek,
Aleksandra Kaluza, Julia Parkolap, Rafał Górka**

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

Abstrakt: Uraz rdzenia kręgowego (ang. spinal cord injury, SCI) prowadzi do ciężkich zaburzeń motorycznych, czuciowych i autonomicznych, znacząco obniżając jakość życia pacjentów. Dotychczasowe metody leczenia, takie jak farmakoterapia, chirurgia czy intensywna rehabilitacja skupiają się na ograniczeniu wtórnych uszkodzeń, ale nie przyczyniają się do rzeczywistego odtworzenia struktury rdzenia kręgowego. Komórki macierzyste, w tym mezenchymalne i indukowane pluripotentne komórki macierzyste wykazują potencjał neuroprotektoryjny, immunomodulujący i regeneracyjny. Pomimo obiecujących wyników badań, terapie te wciąż wymagają udoskonalenia. Kluczowe są dalsze badania kliniczne oraz rozwój terapii skojarzonych, w których terapię komórkami macierzystymi łączy się z zastosowaniem biomateriałów (scaffoldów), wspierających przeszczepione komórki, dostarczaniem zewnątrzpochodnych czynników neurotroficznych oraz ze stymulacją elektryczną rdzenia kręgowego, których łączne działanie w wybranych przypadkach przekłada się na częściowy powrót funkcji neurologicznych. Nowoczesne formy terapii niosą nadzieję na poprawę funkcjonowania i jakości życia pacjentów z SCI.

Słowa kluczowe: uraz rdzenia kręgowego, komórki macierzyste, iPSCs, czynniki neurotroficzne

Abstract: Spinal cord injury (SCI) leads to severe motor, sensory, and autonomic dysfunctions, significantly reducing patients' quality of life. Current treatment strategies—such as pharmacotherapy, surgery, and intensive rehabilitation—focus on limiting secondary damage but do not contribute to true structural regeneration of the spinal cord. Stem cells, including mesenchymal stem cells and induced pluripotent stem cells, demonstrate neuroprotective, immunomodulatory, and regenerative potential. Despite promising preclinical and early clinical results, these therapies still require optimization. Further clinical research and the development of combination therapies are crucial. These multimodal strategies involve the integration of stem cell transplantation with the use of biomaterial scaffolds that support cell survival, the administration of exogenous neurotrophic factors, and electrical spinal cord stimulation. The synergistic effect of these approaches has, in selected cases, led to partial restoration of neurological functions. Modern therapeutic modalities offer hope for improved outcomes and quality of life for individuals living with SCI.

Keywords: spinal cord injury, stem cells, iPSCs, neurotrophic factors

WSTĘP

Uraz rdzenia kręgowego (ang. spinal cord injury, SCI) stanowi jedno z najpoważniejszych uszkodzeń w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), niosąc za sobą trwałe i często nieodwracalne konsekwencje neurologiczne, funkcjonalne oraz psychospołeczne. W 2019 roku zaobserwowano 900 000 tys. przypadków SCI na całym świecie, a w Polsce dochodzi do 800 urazów rdzenia rocznie [1, 2]. Ich liczba stale zwiększa się, co wynika m.in. ze starzenia się populacji. Wśród najczęstszych przyczyn urazów kręgosłupa wymienia się upadki, a następnie wypadki komunikacyjne i konflikty zbrojne lub terroryzm. W ponad 50% przypadków dochodzi do uszkodzenia na poziomie kręgosłupa szyjnego, co wiąże się jednocześnie z najgroźniejszymi powikłaniami. W grupie ryzyka znajdują się przede wszystkim mężczyźni i starsi ludzie [1]. Mimo postępu w zakresie neurorehabilitacji, farmakoterapii oraz leczenia chirurgicznego, możliwości regeneracji uszkodzonej tkanki nerwowej pozostają ograniczone, a skuteczna terapia przyczynowa wciąż stanowi wyzwanie.

Postępujące zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych SCI – obejmujących zarówno fazę pierwotną, jak i wtórną – otworzyło drogę do poszukiwania nowoczesnych, biologicznie ukierunkowanych terapii. Wśród nich, jedną z najbardziej obiecujących strategii jest zastosowanie komórek macierzystych (ang. stem cells, SCs). Dzięki zdolnościom do różnicowania się w komórki nerwowe, działaniu parakrynnemu oraz immunomodulującemu, SCs stanowią potencjalne narzędzie do wspomagania regeneracji nerwów, ochrony komórek neuronalnych oraz odbudowy mikrośrodowiska rdzenia.

Celem niniejszej pracy przeglądowej jest omówienie aktualnego stanu wiedzy na temat wykorzystania różnych typów SCs w leczeniu SCI. Praca obejmuje analizę mechanizmów działania, wyników badań klinicznych, a także perspektyw i ograniczeń związanych z wdrożeniem tej terapii do praktyki klinicznej.

METODY

Kryteria włączenia badań do przeglądu

Do przeglądu włączono badania kliniczne, prace przeglądowe, metaanalizy oraz monografie. Włączono do przeglądu zarówno prace opisujące badania na zwierzętach i na ludziach, bez podziału na wiek pacjentów. Wykluczono publikacje dotyczące pacjentów z uszkodzeniami rdzenia o etiologii

nieurazowym i pacjentów z wielochorobowością, która uniemożliwia ocenę stanu neurologicznego.

Metody wyszukiwania badań

Wyszukiwanie obejmowało publikacje opublikowane po 2019 roku w następujących bazach, bez ograniczeń dotyczących statusu publikacji:

- Scopus (<https://www.scopus.com/>)
- PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- Oxford Academic (<https://academic.oup.com/>)
- Ovid (<https://ovidsp.ovid.com/>)

W wybranych bazach zastosowano następującą strategię wyszukiwania: „spinal cord injury”, „SCI” lub „spinal cord injury OR SCI”, „stem cell therapy”, „stem cell therapy AND SCI”. Wyszukiwanie ograniczono do publikacji w języku angielskim i polskim. Autorzy sprawdzili również bibliografię wszystkich istotnych artykułów.

Autorzy dokonali przeglądu tytułów i streszczeń zidentyfikowanych w procesie wyszukiwania. Pełne teksty wybranych artykułów zostały pobrane i ocenione pod kątem spełnienia kryteriów włączenia.

PATOFIZJOLOGIA URAZU RDZENIA KRĘGOWEGO

Patofizjologia SCI jest procesem złożonym i dynamicznym, który obejmuje szereg mechanizmów molekularnych, komórkowych i tkankowych rozwijających się w czasie. Przebieg tego procesu dzieli się na dwie główne fazy: pierwotną oraz wtórną.

Faza pierwotna to bezpośredni efekt działania czynnika uszkodzającego na rdzeń kręgowy np. złamanie kręgu prowadzące do natychmiastowego uszkodzenia neuronów, aksonów, komórek glejowych oraz naczyń krwionośnych. Powstają miejscowe krwotoki, obrzęk oraz uszkodzenia bariery krew-płyn mózgowo-rdzeniowy, które torują drogę do rozwoju fazy wtórnej. Zaburzenia powstałe w trakcie fazy pierwotnej są najczęściej nieodwracalne, a zakres obrażeń odniesionych w tym czasie jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym dla pacjentów z SCI [3].

Faza wtórna rozpoczyna się w ciągu kilku minut i może trwać nawet wiele lat. Stanowi główną przyczynę postępującego pogorszenia funkcji neurologicznych. Charakteryzuje się szeregiem wzajemnie powiązanych procesów: 1) uszkodzenie

naczyń krwionośnych i zaburzenia ukrwienia rdzenia kręgowego, 2) lokalny stan zapalny, 3) stres oksydacyjny, 4) obumieranie komórek, 5) zaburzenia funkcji mikrogleju. Dodatkowo, w trakcie tej fazy pacjent może rozwinąć objawy wynikające z uszkodzenia ośrodków oddechowych i krążeniowych w pniu mózgu, a także zagrażającego życiu wstrząsu rdzeniowego lub wstrząsu neurogennego.

Uszkodzenie naczyń krwionośnych rdzenia kręgowego powoduje szereg zaburzeń patologicznych. Hipoperfuzja tkanek nerwowych może doprowadzić do spowolnienia lub zablokowania przewodnictwa nerwowego przez aksony, co potencjalnie może wywołać wstrząs rdzeniowy. Przerwanie ciągłości naczyń skutkuje także uszkodzeniem bariery krew-płyn mózgowo-rdzeniowy, co w połączeniu z postępującym stanem zapalnym nasila napływ komórek układu odpornościowego do tkanek. Dodatkowo, pogorszenie ukrwienia neuronów zaburza działanie pomp jonowych, na skutek czego dochodzi do obrzęku cytotoksycznego.

W momencie urazu, komórki mikrogleju wydzielają cytokiny prozapalne, takie jak IL-1, IL-beta, IL-8, TNF i inne, które w pierwszej kolejności przyciągają neutrofile do miejsca uszkodzenia. Ich podstawową funkcją jest ograniczenie stanu zapalnego poprzez usuwanie resztek obumarłych komórek i ciałek apoptotycznych, jednak wydzielają one do otoczenia metaloproteazy, elastazy i wolne rodniki, które pogłębiają uszkodzenia, a także chemokiny. W odpowiedzi na krążące chemokiny do miejsca uszkodzenia w ciągu 3 dni przechodzą monocyty, a po ok. 7 dniach także limfocyty. Komórki układu odpornościowego w trakcie fazy wtórnej oczyszczają pole i przygotowują je do tworzenia blizny, stymulują proliferację oligodendrocytów, odrastanie aksonów, regenerację neuronów, ale z drugiej strony pogłębiają uszkodzenia komórkowe i degenerację macierzy [4].

Współistnienie hipoperfuzji rdzenia i zwiększonej aktywności komórek układu odpornościowego powoduje zaburzenie równowagi redox w mikrośrodoisku rdzenia i wytworzenie pro-oksydacyjnego środowiska. Gromadzące się reaktywne formy tlenu i azotu reagują z białkami, lipidami i kwasami nukleinowymi, co tylko napędza błędne koło patologicznych zmian.

Wśród elementów fazy wtórnej duże znaczenie odgrywa obumieranie komórek nerwowych. Niestety, dominującą formę śmierci komórek stanowi nekroza, która nasila lokalny stan zapalny, a także charakterystyczne dla neuronów zwyrodnienie Wallera, do którego dochodzi po oddzieleniu aksonu od ciała komórki nerwowej.

Ostatnim elementem fazy wtórnej jest zaburzenie funkcji gleju. Pod wpływem wymienionych już procesów patofizjologicznych dochodzi do utraty oligodendrocytów i astrocytów. Jako, że te komórki są kluczowe dla prawidłowej

funkcji neuronów, masowe obumieranie komórek glejowych prowadzi do demielinizacji i do śmierci neuronów. Aby zrekompensować te straty, komórki progenitorowe oligodendrocytów zwiększają swoją aktywność proliferacyjną i częściowo odbudowują populację oligodendrocytów, a te wraz z reaktywnymi astrocytami i fibroblastami rozpoczynają próbę odtworzenia struktury rdzenia nerwowego [5]. Jest to jednak niemożliwe ze względu na skomplikowany układ połączeń między neuronami i na zniszczenia architektury tkanki nerwowej. Z tego powodu, faza wtórna charakteryzuje się rozwojem blizny glejowej, która działa hamująco na proces remielinizacji i na regenerację aksonów. Równolegle dochodzi do demielinizacji pozostałych, nieuszkodzonych włókien nerwowych oraz degeneracji wtórnej w segmentach rdzenia zlokalizowanych zarówno powyżej, jak i poniżej miejsca urazu [6].

W wyniku urazu i wymienionych czynników patofizjologicznych, dochodzi do zniesienia niemal wszystkich funkcji rdzenia kręgowego poniżej miejsca uszkodzenia. Pacjenci mierzą się więc z zaburzeniami ruchu i czucia; zaburzeniami autonomicznymi pod postacią nietrzymania albo zatrzymania moczu i stolca, zaburzeniami funkcji seksualnych, niestabilnością ciśnienia krwi. Szczególny wpływ na jakość życia ma przewlekły ból neuropatyczny, który według niektórych opracowań rozwija nawet 80% pacjentów po SCI [7].

Do klasyfikacji stopnia uszkodzenia rdzenia kręgowego stosuje się skalę opracowaną przez American Spinal Injury Association (AIS), która służy do oceny rozległości i charakteru uszkodzenia rdzenia kręgowego. Obejmuje zarówno ocenę przewodnictwa nerwowego, jak i stopień zachowanej funkcji motorycznej oraz czuciowej poniżej poziomu urazu. Wyróżnia się pięć kategorii, oznaczonych literami od A do E, gdzie A oznacza całkowite zniesienie funkcji motorycznych i czuciowych poniżej poziomu uszkodzenia, a E to prawidłowe funkcje neurologiczne. Skala AIS umożliwia ocenę skuteczności terapii, monitorowanie postępu rehabilitacji oraz standaryzację badań klinicznych [8]. W badaniach nad terapiami komórkowymi skala ta stanowi więc podstawowe narzędzie oceny skuteczności interwencji.

FUNDAMENTY TERAPII SCS

Terapie z wykorzystaniem SCs opierają się na jednej, obiecującej idei - organizm może zostać wsparty w regeneracji poprzez wprowadzenie do ustroju komórek zdolnych do różnicowania się w inne, wyspecjalizowane struktury. SCs wyróżniają się dwiema podstawowymi cechami - potrafią się dzielić niemal bez

końca, a także przekształcać się w konkretne typy komórek, w obrębie jednego lub kilku listków zarodkowych. To właśnie ta plastyczność czyni je nadzieją dla osób z uszkodzonym rdzeniem kręgowym. Podstawowe założenie terapii polega na dostarczeniu komórek, które mogą odbudować zniszczone tkanki lub wspomóc uszkodzone struktury w regeneracji. W zależności od właściwości komórek, wyróżnia się kilka głównych typów:

Totipotencjalne komórki macierzyste to komórki zdolne do przekształcania się w każdy typ komórki w organizmie, jako że dają one początek listkom zarodkowym. Przykładem takich komórek są zygota oraz pierwsze podziały zarodka (do stadium 8-komórkowego). Pluripotencjalne komórki macierzyste (PSC) pochodzą ze wczesnego zarodka, konkretnie z węzła zarodkowego blastocysty. Mogą różnicować się w każdą komórkę ciała człowieka, ale nie mogą różnicować się w struktury pozapłodowe. Typowym przykładem są embrionalne komórki macierzyste (ESCs) oraz indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSCs). Multipotencjalne komórki macierzyste mają bardziej ograniczone możliwości różnicowania i mogą różnicować się jedynie w obrębie jednej linii rozwojowej. W grupie tej znajdziemy mezenchymalne komórki macierzyste (MSCs), które mogą różnicować się w komórki tkanki łącznej, a także neuralne komórki macierzyste (NSC), które stanowią idealną populację komórek do celów terapeutycznych, jednak dostęp do nich jest utrudniony przez to, że występują w głębokich częściach mózgu. Istnieją także bardziej ograniczone formy SCs, takie jak komórki oligopotencjalne i unipotencjalne, ale mają mniejszy potencjał terapeutyczny i nie zostały ujęte w tym opracowaniu.

Na szczególną uwagę zasługują ludzkie iPSCs, ze względu na ich duży potencjał terapeutyczny. Uzyskał je po raz pierwszy w 2007 r. duet japońskich naukowców, Takahashi i Yamanaka, a odkrycie to zostało w 2012 r. nagrodzone nagrodą Nobla z dziedziny medycyny i fizjologii. Rezultaty wieloletnich badań pokazały, że aby komórka odzyskała zdolność do odróżnicowania się i odzyskania zdolności do nieograniczonych podziałów, wystarczy wprowadzić do jej genomu zestaw czterech genów – Oct3/4, Sox2, Klf4 i c-Myc [9]. Wstępnie uznane za przełomowe odkrycie, utworzenie iPSCs zrodziło wiele obaw dotyczących ich zastosowania w terapii chorób przewlekłych, ze względu na ryzyko nowotworzenia i indukowania silnych reakcji immunologicznych. W toku dalszych badań udało się jednak opracować strategię, które redukują ryzyko niepożądanych zdarzeń i obecnie zaszczepienie iPSCs w ciele człowieka jest uznawane za bezpieczne.

Co ważne, dla prawidłowej regeneracji tkanki nerwowej konieczne jest działanie czynników neurotroficznych. Te cząsteczki promują przeżycie i wzrost

neuronów, rozwój aksonów i tworzenie połączeń zarówno pomiędzy neuronami, jak i z ich docelowymi narządami. Już w okresie fazy pierwotnej SCI dochodzi do zwiększenia wydzielania endogennych czynników neurotroficznych np. *neurotrophin-3* (NT-3), jednak ich stężenie pozostaje zbyt niskie, by nadać odpowiedni kierunek procesom regeneracyjnym rdzenia kręgowego. Wzrost stężenia czynników neurotroficznych zmniejsza się z czasem, co sprawia, że już po miesiącu od urazu w środowisku rdzenia kręgowego brakuje bodźców do dalszego rozwoju [10]. Z tego powodu wydaje się, że dla pacjentów z SCI kluczowe jest dostarczanie egzogennych czynników neurotroficznych. Do tej pory podejmowano próby podawania pacjentom NT-3, *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), *nerve growth factor* (NGF), *ciliary neurotrophic factor* (CNTF), *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF), *insulin-like growth factor* (IGF) i *basic fibroblast growth factor* (bFGF). Różne opracowania wskazują na wyraźne korzyści w leczeniu, i tak na przykład BDNF wspomaga przeżycie neuronów ruchowych, stymuluje wzrost aksonów i poprawia przewodnictwo synaptyczne. Po SCI jego działanie ogranicza postęp wtórnych uszkodzeń oraz wspomaga odbudowę i różnicowanie połączeń nerwowych. Dodatkowo, BDNF sprzyja neuroplastyczności, co ma duże znaczenie w kontekście rehabilitacji i odzyskiwania funkcji neurologicznych. NT-3 działa przede wszystkim na neurony czuciowe oraz interneurony. Wykazano, że NT-3 może pobudzać wzrost uszkodzonych aksonów oraz wspierać ich kierunkową regenerację. CNTF natomiast pełni raczej funkcję ochronną niż regeneracyjną; chroni neurony przed apoptozą, zwłaszcza w fazie ostrej. CNTF może też aktywować komórki glejowe, przez co wspiera odbudowę architektury tkanki nerwowej, ale z drugiej strony jego nadmiar może sprzyjać tworzeniu bliźny glejowej [11].

Egzogenne dostarczanie czynników neurotroficznych ma jednak oczywiste ograniczenia; ich stężenie w krótkim czasie ulega obniżeniu. SCs mogą stanowić rozwiązanie tego problemu, jako że dostarczone do miejsca uszkodzenia rozpoczynają produkcję czynników neurotroficznych i zapewniają stały bodziec do regeneracji.

ZASTOSOWANIE SCS W SCI

Dotychczasowe metody leczenia SCI koncentrowały się głównie na ograniczaniu wtórnych uszkodzeń, stabilizacji kręgosłupa oraz maksymalizacji zachowanych funkcji neurologicznych. W ostrej fazie urazu standardowo stosuje się leczenie farmakologiczne, m.in. kortykosteroidy o działaniu przeciwzapalnym,

które mają zmniejszać obrzęk i uszkodzenia wtórne, choć ich skuteczność i bezpieczeństwo pozostają kontrowersyjne. Ważną rolę odgrywa także wczesna interwencja chirurgiczna, mająca na celu dekompresję rdzenia i stabilizację kręgosłupa, co może sprzyjać lepszym wynikom neurologicznym. W fazie przewlekłej kluczowe są intensywna rehabilitacja i terapia zajęciowa. Te formy terapii nie umożliwiły jednak regeneracji uszkodzonych struktur nerwowych, stąd bierze się potrzeba opracowania nowych form terapii.

SCs działają wielotorowo, co wynika z ich aktywności parakrynnnej i zdolności do podziałów, a ich właściwości terapeutyczne opierają się na trzech filarach:

- Neuroregeneracja – różnicują się w neurony, oligodendrocyty i astrocyty, tym samym odbudowując pulę komórek rdzenia kręgowego; promują wzrost aksonów i reorganizację połączeń synaptycznych; stymulują angiogenezę.
- Neuroprotekcja – poprzez działanie neurotroficzne SCs wspierają przeżycie neuronów i komórek glejowych, które uniknęły śmierci. Dodatkowo, ograniczają formowanie blizny glejowej, która stanowiłaby przeszkodę dla regeneracji prawidłowej tkanki nerwowej.
- Immunomodulacja – regulują przebieg reakcji zapalnej poprzez hamowanie mikrogleju i limfocytów T oraz zmieniając fenotyp makrofagów z prozapalnego na przeciwzapalny. W ten sposób stwarzają środowisko sprzyjające regeneracji i ograniczają dalsze uszkodzenia ze strony układu odpornościowego [12].

Póki co, na świecie rozpoczęto 63 badania kliniczne z zastosowaniem SCs w leczeniu SCI [13]. Zdecydowanie najczęściej naukowcy wybierają do badań MSC pochodzące ze szpiku kości, a w dalszej kolejności także MSC z krwi pępowinowej albo z tkanki tłuszczowej; jedynie w kilku przypadkach zastosowano ESC i trudno dostępne NSC. Na Uniwersytecie Griffith prowadzone są także próby autologicznego przeszczepu SCs pochodzących z nabłonka węchowego [14]. Badania jednogłośnie wskazują na bezpieczeństwo tej formy terapii – u pacjentów obserwuje się brak lub minimalne działania niepożądane. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano nowotworzenia, ani reakcji immunologicznych skierowanych przeciwko przeszczepionym komórkom. Po przeszczepieniu SCs wszyscy pacjenci poddawani są intensywnej rehabilitacji.

Zanim zaczniemy rozważać skuteczność leczenia, musimy poczekać na duże wieloośrodkowe badania, które określą prawidłową metodykę terapii, a także porównają skuteczność dotychczasowych form leczenia z terapią przy wykorzystaniu

SCs. Wstępne dane wskazują na korzyści płynące z tej formy terapii – większość pacjentów odnosi poprawę w zakresie m.in. jednej funkcji neurologicznej, ale brakuje nam jednoznacznych wyników ze względu na dużą różnorodność pacjentów włączanych do badań – różnią się oni stopniem uszkodzeń rdzenia kręgowego, czasem od urazu, wiekiem itd.

Z dostępnych opracowań wynika, że czas od momentu urazu, w którym należy podać SCs pozostaje niejasny. Autorzy większości badań klinicznych rekrutują pacjentów, którzy znajdują się fazie podostrej lub przewlekłej SCI [14]. Jak wynika z patofizjologii SCI, na tym etapie w tkankach rdzenia nerwowego doszło już do znacznych, częściowo nieodwracalnych uszkodzeń, dlatego korzystne działanie SCs może być ograniczone do minimum przez nasilenie zmian patologicznych. Z drugiej strony, wcześniejsze rozpoczęcie terapii nie zawsze jest możliwe, jako że w pierwszej kolejności podejmuje się czynności ratujące życie np. dekompresję rdzenia kręgowego, które mogą wpływać negatywnie na działanie SCs. Technologia pozyskiwania SCs również może stanowić przeszkodę dla wczesnego wdrożenia terapii, jako że uzyskanie odpowiedniej ilości i formy SCs w przeciągu kilku godzin czy dni od urazu może być na razie niemożliwe [15].

Droga podania SCs także nie została jeszcze określona. Wśród znanych metod dostarczenia SCs do ustroju wyróżnia się drogę dożylną (IV), dokanałową (IT), domięśniową, dotętniczą i donosową. Najczęściej wykorzystuje się drogą dokanałową, jednak każda z nich wiąże się ze swoistymi zaletami i wadami; IT to metoda inwazyjna, której zastosowanie może być przeciwwskazane u części pacjentów pourazowych, jako że znaczny wzrost ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego może doprowadzić do wgłobienia migdałków mózdzku przy nakłuciu [16]. IV jest mniej inwazyjne, jednak wiąże się z dostarczeniem mniejszej ilości SCs do miejsca urazu, a także z potencjalnymi zatorami naczyniowymi.

W przyszłych badaniach konieczne będzie określenie, ile SCs dociera do miejsca uszkodzenia, a także jaka jest ich przeżywalność, bowiem to te dwa czynniki mają podstawowe znaczenie dla skuteczności terapii.

Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste

Pierwszą próbę leczenia SCI przy pomocy iPSCs podjął w 2012 r. zespół naukowców pod przewodnictwem Y. Kobayashi [17]. Wprowadzili oni do miejsca uszkodzenia rdzenia iPSCs u małp z gatunku *Callithrix jacchus* przy pomocy lentiwirusów, a następnie monitorowali proces rehabilitacji zwierząt. Obserwacji poddano m.in. koordynację ruchową, siłę mięśni, zmiany w zachowaniu, a także

obraz histopatologiczny tkanki nerwowej w miejscu uszkodzenia. W porównaniu z grupą kontrolną u małp, które otrzymały przeszczep SCs, odnotowano znaczną poprawę funkcjonalną. iPSCs skutecznie różnicowały się w kierunku neuronów, astrocytów i oligodendrocytów, hamowały proces demielinizacji, stymulowały wzrost aksonów oraz angiogenezę. Dodatkowo, zaobserwowano mniejszą progresję zaburzeń architektury rdzenia, zdefiniowaną jako formowanie się jam). Wyniki okazały się być na tyle obiecujące, że w 2019 r. japońskie Ministerstwo Zdrowia zatwierdziło pierwsze badania kliniczne z zastosowaniem iPSCs w leczeniu SCI u ludzi [18]. W badaniu tym, przeprowadzonym przez naukowców z Uniwersytetu Keyo w Tokio, pacjentom przeszczepiono w ciągu 2-4 tygodni od momentu urazu uzyskane od nich komórki, które odróżnicowano do formy iPSCs. Badaniem objęto czterech pacjentów z grupy A w skali AIS; jeden z nich uległ znacznej poprawie i w końcowej ocenie przyznano mu kategorię D, jeden pacjent znalazł się w kategorii C, a dwóch nie odniosło widocznej poprawy. Wstępna analiza danych wykazała korzyści z tej formy terapii, jednak póki co badania są w III fazie, czyli służą do oceny bezpieczeństwa. Zarówno u tych pacjentów, jak i na modelach zwierzęcych nie wykazano potencjału onkogennego, a także nie zaobserwowano reakcji immunologicznej skierowanej przeciwko przeszczepionym komórkom, jednak dla bezpieczeństwa uczestników badań klinicznych podawano im leki immunosupresorowe przez 6 miesięcy od przeszczepu. Wyniki badań nie są jednoznaczne z racji na naturalną tendencję do odzyskiwania funkcji neurologicznych u części pacjentów z SCI – na ten moment nie jesteśmy w stanie określić, czy pacjenci faktycznie odnieśli korzyści z leczenia, czy po prostu doszło u nich do samoistnego przywrócenia funkcji rdzenia kręgowego.

PRZYSZŁOŚĆ TERAPII

Potrzebne nam są dalsze badania nad zastosowaniem SCs w leczeniu SCI, które przeanalizują skuteczność terapii, a także określą, w jaki sposób możemy zmaksymalizować korzyści z leczenia. Niektórzy badacze sugerują użycie biomateriałów jako rusztowań (z ang. scaffolds) dla SCs i czynników neurotroficznych jako obiecującą strategię w terapii SCI [19]. Głównym założeniem tej metody jest stworzenie trójwymiarowej struktury, która częściowo odtwarza właściwości fizykochemiczne i mechaniczne macierzy pozakomórkowej tkanki nerwowej, a tym samym zapewnia sprzyjające środowisko dla przetrwania przeszczepionych komórek. Wśród stosowanych biomateriałów wyróżnia się zarówno materiały naturalne, takie jak kolagen, chitozan, kwas hialuronowy czy fibronektyna, jak

i syntetyczne polimery biodegradowalne, np. kopolimer kwasu mlekowego i glikolowego, polikaprolakton czy PEG glikol polietylenowy. Odpowiednio zaprojektowane scaffoldy mogą wpływać na kierunkowy wzrost aksonów, ograniczać tworzenie się blizny gлевой, zwiększać szansę na przeżycie neuronów i komórek mikrogleju, dzięki czemu stanowią funkcjonalne mosty regeneracyjne pomiędzy uszkodzonymi segmentami rdzenia. Rusztowania te mogą jednocześnie służyć jako nośniki dla czynników neurotroficznych, co umożliwia ich miejscowe, kontrolowane uwalnianie w obrębie miejsca uszkodzenia [20]. Coraz częściej stosuje się także zaawansowane technologie, takie jak druk 3D, umożliwiające precyzyjne odwzorowanie architektury tkanki nerwowej i personalizację struktury implantu [21]. Integracja biomateriałów z terapią komórkową stanowi zatem ważny krok w kierunku stworzenia złożonych struktur do regeneracji rdzenia kręgowego.

Istotnym elementem terapii może być również elektrostymulacja, w ramach której wyróżnia się zabiegi stymulacji nerwów obwodowych, stymulacji zewnątrzoponowej rdzenia kręgowego lub stymulacji funkcjonalnej. Elektrostymulacja bazuje na odkryciu, że część dróg nerwowych poniżej miejsca uszkodzenia pozostaje nienaruszona nawet u pacjentów z grupy A w skali AIS [22]. Wyładowania elektryczne przechodzące przez miejsce uszkodzenia pobudzają plastyczność tkanki nerwowej, co sprzyja tworzeniu nowych połączeń między neuronami i reorganizacji istniejących szlaków nerwowych, a także zwiększa uwalnianie czynników neurotroficznych. Co ważne, elektrostymulacja okazała się już być skutecznym narzędziem w kontroli bólu neuropatycznego, z którym zmagają się wielu pacjentów [23].

DALSZE LOSY PACJENTÓW

Nadzór terapii i rehabilitacja

Skuteczne wdrożenie terapii komórkami macierzystymi w urazie rdzenia kręgowego wymaga nie tylko odpowiedniego doboru typu komórek, lecz także monitorowania ich losu po przeszczepie oraz minimalizacji ryzyka powikłań. Monitorowanie przeszczepionych komórek może być realizowane przy pomocy różnych markerów i badań obrazowych. Najbardziej dostępne rozwiązanie to USG, które pozwala na ocenę organizacji i przeżycie SCs w tkance nerwowej. Czułość badania można zwiększyć przy pomocy ultrasonograficznych środków kontrastowych np. pod postacią mikropęcherzyków gazu. Do dokładniejszej oceny migracji i funkcji SCs in vivo służą metody takie jak MRI, zwłaszcza

z wykorzystaniem genów reporterowych specyficznych dla MSCs np. genu ferrytyny, a także PET czy SPECT w połączeniu z radiomarkerami [24]. Dobór metody zależy od miejsca i drogi podania komórek macierzystych. W badaniach na zwierzętach stosuje się również badania histologiczne z preparatów z rdzenia kręgowego uzyskanych po uśmierceniu zwierzęcia.

Dodatkowo, konieczna jest regularna ocena poprawy funkcji układu nerwowego. Podstawowe narzędzie to klasyfikacja wyników rehabilitacji wg Landruma, która ocenia stabilność fizjologiczną i aktywność pacjenta po SCI, wspomniana już skala ASIA oraz Loewenstein Spinal Cord Independence Measure, w której mierzy się zdolność pacjenta do wykonywania codziennych zadań. Duże znaczenie mają także kwestionariusze oceniające jakość życia np. Quality of Life Index, Spinal Cord Injury Version [25].

Minimalizacja ryzyka terapii SCs

Minimalizacja ryzyka terapii obejmuje kilka kluczowych strategii. Konieczna jest standaryzacja dawki komórek oraz ich jakości, w tym kontrola fenotypu, zdolności proliferacyjnej i braku transformacji nowotworowej. W przypadku komórek allogenicznych stosuje się immunosupresję, aby zmniejszyć ryzyko odrzutu, natomiast w terapii autologicznej immunosupresja jest zwykle ograniczona lub zbędna. Droga podania komórek również wpływa na bezpieczeństwo i skuteczność: przeszczepy drogą IT umożliwiają precyzyjne dostarczenie komórek w miejsce uszkodzenia, ale wiążą się z większym ryzykiem powikłań, podczas gdy droga IV jest bezpieczniejsza, ale charakteryzuje się ograniczoną migracją komórek do rdzenia. Póki co, w literaturze brakuje wystandaryzowanych metod oceny poprawy i minimalizacji ryzyka terapii z wykorzystaniem SCs; konieczne są dalsze badania, które umożliwią stworzenie wytycznych dla terapii pacjentów z SCI.

Rehabilitacja skojarzona u pacjentów z urazem rdzenia kręgowego po przeszczepie komórek macierzystych opiera się na podejściu multimodalnym, które integruje tradycyjne ćwiczenia fizjoterapeutyczne z terapiami wspomagającymi, takimi jak stymulacja elektryczna mięśni i rdzenia nerwowego. Harmonogram jest zazwyczaj dostosowywany do fazy urazu: w okresie ostrym dominują ćwiczenia bierne i pionizacja, w fazie podostrej wprowadza się trening aktywny kończyn i równowagi, natomiast w fazie przewlekłej intensyfikuje się ćwiczenia funkcjonalne i trening wytrzymałościowy [26]. Kluczowa jest intensywność oraz regularność sesji, a także indywidualizacja programu względem poziomu urazu, stopnia zachowania funkcji neurologicznych i postępów pacjenta. Podejście

skojarzone ma na celu nie tylko maksymalizację odzysku funkcji motorycznych i czuciowych, lecz także wspieranie integracji przeszczepionych komórek oraz optymalizację neuroplastyczności rdzenia kręgowego.

PODSUMOWANIE

SCI to jedno z najpoważniejszych wyzwań dla neurologów i neurochirurgów, które prowadzi do trwałej utraty funkcji motorycznych, czuciowych i autonomicznych. Obecnie nie istnieje skuteczna, przyczynowa terapia umożliwiająca regenerację uszkodzonego rdzenia. Terapie z wykorzystaniem SCS, mimo obiecujących wyników badań klinicznych, nadal posiadają istotne ograniczenia, takie jak trudności w integracji komórek ze środowiskiem uszkodzonego rdzenia, nieznaną przeżywalność przeszczepów oraz brak jednoznacznych danych o długoterminowej skuteczności. Aby poprawić rokowanie pacjentów, coraz częściej proponuje się terapie skojarzone, które łączą potencjał SCs z właściwościami fizykochemicznymi biomateriałów, aby stworzyć rusztowania wspierające regenerację; podać czynników neurotroficznych, wspomagających przeżycie i różnicowanie komórek; a także stymulację elektryczną i jej zdolność do reaktywacji szlaków neuronalnych poniżej poziomu uszkodzenia, co może prowadzić do częściowego odzyskiwania funkcji ruchowych i autonomicznych. Integracja tych strategii w ramach terapii multimodalnej, przy jednoczesnym uwzględnieniu oczekiwań pacjentów i neurorehabilitacji, stanowi najbardziej obiecującą drogę ku skuteczniejszemu leczeniu SCI w przyszłości. Potrzebujemy jednak dużych, wielośrodkowych badań klinicznych, które odpowiedzą na pytanie: czy terapia SCs jest skuteczna?

REFERENCJE

1. Ding, W., Hu, S., Wang, P., et al. (2022). Spinal cord injury: The global incidence, prevalence, and disability from the Global Burden of Disease Study 2019. *Spine (Phila Pa 1976)*, 47(21), 1532–1540. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000004417>
2. Tykocki, T., & Nauman, P. (2020). Urazy rdzenia kręgowego. <https://podyplomie.pl/wiedza/stany-nagle/504,urazy-rdzenia-kregowego>. Accessed 14 Sept. 2025.

3. Ortega, M. A., Fraile-Martinez, O., García-Montero, C., et al. (2023). A comprehensive look at the psychoneuroimmunoendocrinology of spinal cord injury and its progression: Mechanisms and clinical opportunities. *Military Medical Research*, 10(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00461-z>
4. Oyinbo, C. A. (2011). Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: A nugget of this multiply cascade. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* (Wars), 71(2), 281–299. <https://doi.org/10.55782/ane-2011-1848>
5. Ahuja, C. S., & Fehlings, M. (2016). Concise review: Bridging the gap: Novel neuroregenerative and neuroprotective strategies in spinal cord injury. *Stem Cells Translational Medicine*, 5(7), 914–924. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0381>
6. Park, E., Velumian, A. A., & Fehlings, M. G. (2004). The role of excitotoxicity in secondary mechanisms of spinal cord injury: A review with an emphasis on the implications for white matter degeneration. *Journal of Neurotrauma*, 21(6), 754–774. <https://doi.org/10.1089/0897715041269641>
7. Hatch, M. N., Cushing, T. R., Carlson, G. D., & Chang, E. Y. (2018). Neuropathic pain and SCI: Identification and treatment strategies in the 21st century. *Journal of the Neurological Sciences*, 384, 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.018>
8. Roberts, T. T., Leonard, G. R., & Cepela, D. J. (2017). Classifications in brief: American Spinal Injury Association (ASIA) impairment scale. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 475(5), 1499–1504. <https://doi.org/10.1007/s11999-016-5133-4>
9. Yamanaka, S. (2012). Induced pluripotent stem cells: Past, present, and future. *Cell Stem Cell*, 10(6), 678–684. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.05.005>
10. Muheremu, A., Shu, L., Liang, J., & Aili, A. (2021). Sustained delivery of neurotrophic factors to treat spinal cord injury. *Translational Neuroscience*, 12(1), 494–511. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2020-0200>

11. Cao, Q., He, Q., Wang, Y., et al. (2010). Transplantation of ciliary neurotrophic factor-expressing adult oligodendrocyte precursor cells promotes remyelination and functional recovery after spinal cord injury. *Journal of Neuroscience*, 30(8), 2989–3001. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3174-09.2010>
12. Anjum, A., Yazid, M. D., Daud, M. F., et al. (2020). Spinal cord injury: Pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7533. <https://doi.org/10.3390/ijms21207533>
13. Abraham, M., Shalom, M., Gold, J., et al. (2024). Stem cells in the treatment of spinal cord injury: A review of currently registered clinical trials. *World Neurosurgery*, 191, e116–e125. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.08.074>
14. Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR). (2024). Safety, feasibility, efficacy of olfactory cell transplantation therapy combined with intensive exercise rehabilitation to repair chronic traumatic spinal cord injury (ACTRN12624000391572). Griffith University. <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=387164>. Accessed 14 Sept. 2025.
15. Sławinska, U. (2020). Komórki macierzyste w naprawie urazów rdzenia kręgowego – aktualny stan wiedzy. *Wszechświat*, 121(1–3), 39–47.
16. Belov, V., Appleton, J., Levin, S., Giffenig, P., Durcanova, B., & Papisov, M. (2021). Large-volume intrathecal administrations: Impact on CSF pressure and safety implications. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 604197. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.604197>
17. Kobayashi, Y., Okada, Y., Itakura, G., et al. (2012). Pre-evaluated safe human iPSC-derived neural stem cells promote functional recovery after spinal cord injury in common marmoset without tumorigenicity. *PLoS ONE*, 7(12), e52787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052787>
18. Mallapaty, S. (2025). Paralysed man stands again after receiving ‘reprogrammed’ stem cells. *Nature*, 640(8057), 18–19. <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00863-0>

19. Xue, W., Shi, W., Kong, Y., Kuss, M., & Duan, B. (2021). Anisotropic scaffolds for peripheral nerve and spinal cord regeneration. *Bioactive Materials*, 6(11), 4141–4160. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.04.019>
20. Feng, C., Deng, L., Yong, Y. Y., et al. (2023). The application of biomaterials in spinal cord injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 816. <https://doi.org/10.3390/ijms24010816>
21. Liu, X., Hao, M., Chen, Z., et al. (2021). 3D bioprinted neural tissue constructs for spinal cord injury repair. *Biomaterials*, 272, 120771. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120771>
22. Sherwood, A. M., Dimitrijevic, M. R., & McKay, W. B. (1992). Evidence of subclinical brain influence in clinically complete spinal cord injury: Discomplete SCI. *Journal of Neurological Sciences*, 110(1–2), 90–98. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(92\)90014-c](https://doi.org/10.1016/0022-510x(92)90014-c)
23. Dorrian, R. M., Berryman, C. F., Lauto, A., & Leonard, A. V. (2023). Electrical stimulation for the treatment of spinal cord injuries: A review of the cellular and molecular mechanisms that drive functional improvements. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17, 1095259. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1095259>
24. Hong, S., Lee, D. S., Bae, G. W., Jeon, J., Kim, H. K., Rhee, S., & Jung, K. O. (2023). In Vivo Stem Cell Imaging Principles and Applications. *International journal of stem cells*, 16(4), 363–375. <https://doi.org/10.15283/ijsc23045>
25. Hiemstra, Linda Elizabeth, Terblanche, Liandi, & Adriaanse, Basil. (2015). Rehabilitation outcomes following autologous human stem cell transplantation in a chronic complete C4 tetraplegic - the first 12 months: A case report. *South African Journal of Occupational Therapy*, 45(2), 29–42. <https://doi.org/10.17159/2310-3833/2015/V45N2A6>
26. Guérout N. (2024). Combined Treatments and Therapies to Cure Spinal Cord Injury. *Biomedicines*, 12(5), 1095. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051095>

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXVII

REDAKCJA

JAKUB KUFEL

PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEOGRAPH
Wydawnictwo Naukowe