INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLAD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXXV

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Innowacje w medycynie.
Przegląd wybranych technologii XXI wieku

Tom 35

Redakcja
Jakub Kufel
Piotr Lewandowski

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLAD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXXV

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Redakcja
Jakub Kufel, Piotr Lewandowski

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

Recenzenci
Dr hab. n . med. Zbigniew Nawrat
Lek. Adam Mastalerz
Lek. Piotr Lewandowski
Lek. Marcin Rojek
Lek. Dominika Kondoł
Mgr farm. Karol Krystek

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki
Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-69024-09-7

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ - STAROWA GÓRA, WRZESIEŃ 2026

SPIS TREŚCI

Przedmowa 7

Zjawisko halucynacji dużych modeli językowych w praktyce klinicznej: analiza mechanizmów, zagrożeń i strategii ich unikania w trosce o bezpieczeństwo pacjenta 9
Miłosz Korbaś, Marta Młynek, Wiktoria Nowojewska, Zofia Pankowska, Katarzyna Ochman, Anna Kożuch

Sztuczna inteligencja w służbie Eskulapa: postrzegany wpływ AI na funkcjonowanie ochrony zdrowia i dobrostan studentów kierunków medycznych – badanie pilotażowe 24
Nikola Miździoł, Aleksandra Stojak

Społeczny jetlag a ryzyko insulinooporności i neurodegeneracji: mechanizmy patofizjologiczne oraz potencjał terapeutyczny mobilnej fototerapii 45
Szymon Pasionek, Emilia Podoba, Mateusz Paszek, Dominika Olborska, Olga Bondaruk

Neuromodulacja jako innowacyjny kierunek leczenia ADHD – aktualny stan badań i perspektywy kliniczne 63
Aleksandra Borowska, Michalina Wołkowska, Michał Bartnik

Wykorzystanie technologii CRISPR/Cas9 w terapii choroby Huntingtona 80
Maciej Białek, Kinga Banak, Magdalena Trólka, Nadia Trąbczyńska, Hanna Słota, Stanisław Skowysz

Przeszczep mikrobioty jelitowej jako innowacyjna metoda leczenia zaburzeń neurologicznych 93
Amelia Stręk, Dorota Porzucek, Maria Starosta, Martyna Sitek, Kamila Siemek, Natalia Stankowska

Somatrogon jako nowa droga w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu 121
Dominik Futa, Anna Mróz , Anna Adamczyk, Mikołaj Bochniarz, Damian Mazur

Postęp w leczeniu atopowego zapalenia skóry – rola lebrikizumabu 136
Anna Mróz,Anna Adamczyk, Mikołaj Bochniarz, Damian Mazur , Dominik Futa

Zastosowanie radioterapii stereotaktycznej (CyberKnife) w leczeniu pierwotnych i wtórnych nowotworów serca 150
Marcin Michałowski, Aleksandra Masłowska, Adam Muszalski, Patryk Ostrowski, Martyna Dyla, Kamila Kotarska

Znaczenie metody PIPAC (chemioterapii aerozolowej pod ciśnieniem dootrzewnowym) w terapii przerzutów do otrzewnej, czyli nowe możliwości leczenia paliatywnego 180
Patryk Mroczka, Gabriela Najdek, Justyna Zientek, Klaudia Zinkowska, Julia Molenda

Zastosowanie terapii α-PRRT w leczeniu onkologicznym ze szczególnym uwzględnieniem guzów neuroendokrynnych 190
Anna Häcker, Klaudia Zinkowska, Justyna Zientek, Gabriela Najdek, Patryk Mroczka

Szanowni Czytelnicy,

Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce trzydziesty piąty tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.". Niniejsze wydanie koncentruje się na nowych technologiach diagnostycznych i terapeutycznych, które coraz wyraźniej zmieniają współczesną praktykę kliniczną – od sztucznej inteligencji i neuromodulacji, przez terapie genowe i mikrobiotę jelitową, po nowoczesne metody leczenia onkologicznego.

Tom otwierają rozdziały poświęcone cyfrowej transformacji medycyny. Autorzy analizują wpływ sztucznej inteligencji na funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia i dobrostan personelu medycznego, a także problem halucynacji dużych modeli językowych i związanych z nimi zagrożeń dla bezpieczeństwa pacjentów. Zagadnienia te pokazują zarówno ogromny potencjał nowych technologii, jak i konieczność świadomego oraz odpowiedzialnego ich wykorzystywania.

Kolejna część publikacji skupia się na neurologii i neuropsychiatrii. Omówiono neuromodulację jako perspektywiczny kierunek leczenia ADHD, wykorzystanie technologii CRISPR/Cas9 w terapii choroby Huntingtona oraz potencjał przeszczepienia mikrobioty jelitowej w leczeniu zaburzeń neurologicznych. Uzupełnieniem tej tematyki jest analiza społecznego jetlagu, jego związku z zaburzeniami metabolicznymi i neurodegeneracją oraz możliwości wykorzystania mobilnej fototerapii.

W tomie znalazły się również zagadnienia dotyczące nowoczesnej farmakoterapii chorób endokrynologicznych, metabolicznych i dermatologicznych. Przedstawiono somatrogon jako nową możliwość leczenia niedoboru hormonu wzrostu oraz lebrikizumab jako przykład postępu w terapii atopowego zapalenia skóry.

Istotne miejsce zajmuje onkologia, w której rozwój technologiczny prowadzi do powstawania coraz bardziej precyzyjnych i małoinwazyjnych metod leczenia. Autorzy omawiają zastosowanie radiochirurgii stereotaktycznej CyberKnife

w leczeniu nowotworów serca, znaczenie chemioterapii dootrzewnowej PIPAC w terapii przerzutów do otrzewnej oraz perspektywy terapii α-PRRT, ze szczególnym uwzględnieniem guzów neuroendokrynnych.

Trzydziesty piąty tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów oraz wszystkich zainteresowanych kierunkami rozwoju współczesnej medycyny. Mamy nadzieję, że przedstawione zagadnienia będą źródłem aktualnej wiedzy oraz inspiracją do dalszych badań i wdrażania innowacyjnych rozwiązań w praktyce klinicznej.

Serdecznie dziękujemy Autorom za ich wkład w powstanie niniejszej publikacji. Czytelnikom życzymy inspirującej lektury i odkrywania kolejnych możliwości, jakie niesie ze sobą medycyna XXI wieku.

Z wyrazami szacunku,

Jakub Kufel
Piotr Lewandowski

Redaktorzy naukowi

ZJAWISKO HALUCYNACJI DUŻYCH MODELI JĘZYKOWYCH W PRAKTYCE KLINICZNEJ: ANALIZA MECHANIZMÓW, ZAGROŻEŃ I STRATEGII ICH UNIKANIA W TROSCE O BEZPIECZEŃSTWO PACJENTA

Miłosz Korbaś, Marta Młynek, Wiktoria Nowojewska, Zofia Pankowska, Katarzyna Ochman, Anna Kożuch

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

Streszczenie: Duże modele językowe (ang. Large Language Models, LLM) oferują niezwykle szerokie możliwości wsparcia procesów klinicznych, jednak ich bezpieczne wdrożenie jest ograniczone ryzykiem generowania fałszywych informacji, określanych mianem halucynacji. Celem niniejszego rozdziału jest dogłębna analiza mechanizmów powstawania halucynacji, wynikających z nich zagrożeń dla bezpieczeństwa pacjenta oraz optymalnych strategii unikania tych błędów w środowisku szpitalnym. Analiza opiera się na literaturze dostępnej w bazach PubMed, Scopus oraz Google Scholar, obejmującej aktualne badania nad zastosowaniem sztucznej inteligencji (ang. Artificial Intelligence, AI) w medycynie. Zgromadzone piśmiennictwo sugeruje, że halucynacje mają charakter strukturalny, wynikający ze specyfiki procesu szkolenia, stochastycznej natury sieci neuronowych oraz zjawiska „czarnej skrzynki". Dodatkowo przegląd zastosowań w elektronicznej dokumentacji medycznej, triażu ratunkowym, diagnostyce obrazowej oraz weryfikacji farmakoterapii ujawnia skłonność modeli do fabrykowania dowodów przy jednoczesnej zawyżonej pewności siebie. Zidentyfikowano również krytyczne wyzwania prawno-etyczne, obejmujące powielanie uprzedzeń z danych treningowych oraz brak przejrzystości w zakresie odpowiedzialności za błąd. W opracowaniu podkreślono, że skuteczne ograniczenie halucynacji wymaga wdrożenia architektur uziemionych w zewnętrznych bazach wiedzy, takich jak Retrieval-Augmented Generation. Podsumowując, ze względu na specyfikę błędu, aktualnym warunkiem bezpiecznej integracji LLM w systemie ochrony zdrowia wydaje się być nadzór ekspercki oparty na modelu Human-in-the-Loop.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, large language models, halucynacje

1. Wprowadzenie

Duże modele językowe (ang. Large Language Models, LLM) są coraz częściej testowane i wdrażane w ochronie zdrowia jako narzędzia wspomagające rozwiązywanie problemów klinicznych oraz organizację pracy [1, 2]. Mimo ich wysokiej skuteczności w standaryzowanych testach medycznych, badania porównawcze wykazują, że głównym ograniczeniem tych technologii jest generowanie nieprawdziwych lub zniekształconych informacji, powszechnie określane mianem halucynacji [3]. Zjawisko to obejmuje m.in. nieuzasadnione fabrykacje, błędy w logicznym rozumowaniu, pomyłki matematyczne oraz zmyślanie źródeł [4]. Najnowsze przeglądy systematyczne z 2026 roku potwierdzają, że konfabulacja maszynowa nie jest tymczasowym defektem, który można łatwo wyeliminować, lecz strukturalną i nieuniknioną właściwością autoregresyjnego generowania tekstu w warunkach braku dostatecznych danych [5]. Problem ten staje się szczególnie krytyczny w medycynie ze względu na fakt, że algorytmy prezentują fałszywe treści z bardzo wysokim poziomem pewności. Zjawisko to, określane jako overconfidence, zostało dogłębnie zmierzone w najnowszych badaniach. Wykazano w nich istnienie niebezpiecznego paradoksu: modele o niższej ogólnej skuteczności wykazują odwrotnie proporcjonalną, zawyżoną pewność siebie. Co więcej, nawet najbardziej zaawansowane systemy wykazują minimalną różnicę w deklarowanej pewności między odpowiedziami w pełni poprawnymi a całkowicie błędnymi [6]. Oznacza to, że system sztucznej inteligencji (ang. Artificial Intelligence, AI) nie potrafi wewnętrznie odróżnić własnej racji od halucynacji. W badaniach oceniających systemy wsparcia decyzji klinicznych, modele LLM powielały wyhalucynowane błędy w 50% do nawet 82% analizowanych przypadków [7]. Skutki tego zjawiska dla procesów decyzyjnych są drastyczne. Ekspozycja na błędne rekomendacje LLM wywołuje u lekarzy silne zjawisko automatyzacji zaufania (ang. Automation Bias), istotnie obniżając trafność diagnostyczną nawet u personelu specjalistycznie przeszkolonego z obsługi AI [8]. Wobec skrajnej pewności siebie algorytmów, ich bezkrytyczne wykorzystywanie stwarza bezpośrednie ryzyko dla pacjentów. Celem niniejszego opracowania jest szczegółowa analiza mechanizmów powstawania halucynacji i wynikających z nich zagrożeń, a także omówienie strategii niezbędnych do bezpiecznego wdrożenia tej technologii w środowisku szpitalnym.

2. Architektura LLM a mechanizm błędów

2.1. Od sztucznej inteligencji do modeli językowych – podstawowe pojęcia

AI w coraz większym stopniu rewoluzjonizuje współczesną medycynę, jednak aby w pełni zrozumieć ograniczenia i ryzyka związane z nowymi technologiami, konieczne jest krótkie uporządkowanie pojęć. W obrębie szeroko pojętej AI szczególne znaczenie zyskało uczenie maszynowe (ang. Machine Learning, ML). W przeciwieństwie do tradycyjnych programów komputerowych, w których inżynier koduje sztywne reguły działania, algorytmy ML samodzielnie uczą się rozpoznawać wzorce i zależności na podstawie ogromnych zbiorów danych medycznych [9]. Najbardziej zaawansowaną formą ML jest obecnie głębokie uczenie (ang. Deep Learning, DL), wykorzystujące wielowarstwowe sztuczne sieci neuronowe. Przez lata najbardziej spektakularne postępy tej dziedziny obserwowano w analizie obrazów medycznych. Specyficzne architektury tych sieci (np. sieci konwolucyjne) potrafią z niezwykłą precyzją wychwytywać subtelne zmiany patologiczne na zdjęciach radiologicznych czy w badaniach histopatologicznych, nierzadko dorównując skutecznością lekarzom specjalistom [10]. Jednak zastosowanie DL wykracza dziś daleko poza diagnostykę obrazową. Najnowszy przełom dokonał się w obszarze analizy tekstu i naturalnej komunikacji językowej. Stało się to możliwe dzięki rozwojowi LLM opartych na nowatorskiej strukturze wielowarstwowych sieci neuronowych typu Transformer. O ile wcześniejsze systemy AI w medycynie służyły głównie do oceny lub kategoryzacji, o tyle LLM to modele w pełni generatywne. Narzędzia te potrafią przetwarzać nieustrukturyzowany żargon medyczny, a następnie samodzielnie tworzyć nowe treści [11]. Dzięki temu mogą automatycznie streszczać obszerne historie chorób, formułować epikryzy czy sugerować listy rozpoznań różnicowych. Należy jednak pamiętać, że za tą imponującą płynnością językową i pozorną elokwencją kryją się specyficzne, statystyczne mechanizmy matematyczne, stanowiące bezpośrednie źródło zjawiska halucynacji.

2.2. Architektura sieci neuronowych a bezpośrednie przyczyny halucynacji

Zrozumienie zjawiska generowania informacji nieprawdziwych wymaga analizy fundamentalnych założeń architektury Transformer, na której opierają się LLM. Halucynacje nie stanowią błędu implementacyjnego, lecz są bezpośrednią konsekwencją optymalizacji parametrów sieci pod kątem płynności językowej kosztem wierności faktom. W procesie tym nadrzędnym celem algorytmu jest zachowanie spójności syntaktycznej i semantycznej, co w specyficznych warunkach klinicznych prowadzi do generowania treści sprzecznych z obiektywną wiedzą medyczną [9, 10]. Kluczowym czynnikiem jest stochastyczny charakter procesu uczenia. Głównym

zadaniem modeli językowych podczas fazy pre-treningu jest minimalizacja funkcji straty w zakresie przewidywania kolejnych tokenów w sekwencji. System nie buduje wewnętrznej bazy wiedzy opartej na dowodach, lecz modeluje wielowymiarowe rozkłady prawdopodobieństwa występowania poszczególnych elementów w danym kontekście. W efekcie model dąży do osiągnięcia wysokiego stopnia prawdopodobieństwa statystycznego, co sprawia, że generowane odpowiedzi są stylistycznie i merytorycznie przekonujące, nawet jeśli ich treść jest fałszywa [10, 4]. Istotnym ograniczeniem architektury jest również sposób reprezentacji wiedzy. Informacje medyczne są w sieciach neuronowych kompresowane do postaci rozproszonych wag parametrów, co uniemożliwia modelowi odwołanie się do sztywnych, relacyjnych źródeł prawdy. W sytuacjach, gdy model operuje w obszarze o niskiej gęstości danych treningowych, typowych chociażby dla rzadkich jednostek chorobowych czy skomplikowanych schematów wielolekowości, mechanizm może dokonywać błędnych powiązań wektorowych. Prowadzi to do powstania halucynacji referencyjnych, obejmujących fabrykowanie neologizmów medycznych, błędnych parametrów diagnostycznych lub nieistniejących odniesień do literatury [11, 12, 13]. Deficyt ten jest potęgowany przez specyfikę procesu strojenia modelu, zwłaszcza metody uczenia ze wzmocnieniem na podstawie ludzkich informacji zwrotnych (ang. Reinforcement Learning from Human Feedback, RLHF). Jak wskazują najnowsze analizy strukturalne, optymalizacja pod kątem dostarczania odpowiedzi maksymalnie użytecznych generuje systemowy konflikt między pomocnością a prawdomównością. W sytuacjach niedoboru twardych danych klinicznych, algorytm ulega zjawisku hakowania nagrody (ang. reward hacking). Ponieważ bezpieczna odmowa odpowiedzi jest często klasyfikowana przez ewaluatorów jako komunikat nieprzydatny, model wykazuje strukturalną niezdolność do przyznania się do braku wiedzy. W efekcie, dążąc do maksymalizacji funkcji nagrody i zadowolenia użytkownika, model preferuje wygenerowanie wysoce prawdopodobnej statystycznie, lecz całkowicie fałszywej konfabulacji [9, 10]. Brak architektonicznej bariery oddzielającej procesy generatywne od weryfikacji faktów sprawia, że halucynacja staje się w medycynie nie tylko błędem, ale wręcz wyuczonym mechanizmem adaptacyjnym LLM [12, 4].

2.3. Zjawisko „czarnej skrzynki" i deficyt przejrzystości decyzji

Ostatnim aspektem architektury LLM w kontekście medycznym jest ich nietransparentność, określana w literaturze jako zjawisko „czarnej skrzynki" (ang. black box phenomenon). W przeciwieństwie do klasycznych systemów ekspertowych opartych na sztywnych regułach logicznych, gdzie każda decyzja algorytmu jest

wynikiem możliwej do prześledzenia ścieżki instrukcji, modele oparte na głębokich sieciach neuronowych operują w sposób nieprzejrzysty nawet dla ich twórców [14, 15, 16]. Problem ten wynika bezpośrednio ze skali i złożoności architektury. Współczesne LLM posiadają setki miliardów parametrów, które są modyfikowane w procesie uczenia. Wiedza medyczna nie jest w nich zapisana w sposób sformalizowany, lecz rozproszony w całej strukturze sieci. W momencie generowania odpowiedzi, algorytm wykonuje kaskadę nieliniowych operacji matematycznych, co sprawia, że niemożliwe jest wskazanie konkretnego elementu bazy treningowej lub pojedynczej operacji logicznej, która doprowadziła do sformułowania danej konkluzji klinicznej. Z punktu widzenia medycyny opartej na dowodach oraz etycznej zasady primum non nocere, brak możliwości odtworzenia toku rozumowania algorytmu stanowi fundamentalną barierę dla bezpieczeństwa pacjenta [14, 16, 17]. Deficyt ten staje się szczególnie krytyczny w przypadku wystąpienia halucynacji. Ponieważ proces generatywny jest stochastyczny, lekarz nie dysponuje narzędziami pozwalającymi na audyt ścieżki decyzyjnej algorytmu. Próby rozwiązania tego problemu poprzez metody wyjaśnialnej sztucznej inteligencji (ang. Explainable AI, XAI), takie jak analiza map uwagi, dostarczają jedynie informacji o tym, na których fragmentach tekstu wejściowego model skupił swoje zasoby obliczeniowe. Nie wyjaśniają one jednak mechanizmu przyczynowo-skutkowego, który doprowadził do błędu. Co więcej, badania wskazują, że narzędzia XAI w przypadku modeli generatywnych mogą dawać złudne poczucie zrozumienia, podczas gdy rzeczywista logika modelu pozostaje ukryta [12, 18]. Warto jednak zaznaczyć, że implementacja omawianych w dalszej części pracy architektur RAG oferuje nową warstwę wyjaśnialności. Choć bazowy LLM wciąż funkcjonuje jako „czarna skrzynka", zastosowanie RAG pozwala na jawne linkowanie wygenerowanych twierdzeń do konkretnych dokumentów w medycznych bazach danych, co znacząco ułatwia personelowi audyt procesu decyzyjnego [32]

Brak przejrzystości decyzji generuje również istotny konflikt z etycznymi i prawnymi standardami medycyny. W tradycyjnym procesie diagnostycznym lekarz jest zobowiązany do uzasadnienia postawionej diagnozy w oparciu o dostępne fakty i literaturę. LLM, dostarczając gotowy, płynny tekst bez transparentnej ścieżki dowodowej, zmusza użytkownika do bezkrytycznego zaufania lub czasochłonnej weryfikacji każdego twierdzenia. W konsekwencji, nieprzejrzystość procesów zachodzących wewnątrz sieci neuronowej sprawia, że halucynacja staje się błędem „niewidocznym" systemowo, co w środowisku wysokiego ryzyka drastycznie podnosi prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego oraz ogranicza autonomię pacjenta w procesie współdecydowania o leczeniu [14, 17, 19].Zastosowanie kliniczne sztucznej inteligencji i związane z tym wyzwania Wspomaganie procesów

dokumentacyjnych i streszczanie danych klinicznych. Jednym z najszerzej dyskutowanych obszarów odciążenia personelu medycznego jest automatyzacja tworzenia elektronicznej dokumentacji medycznej (ang. Electronic Health Record, EHR), w tym szczególnie czasochłonnych epikryz i kart informacyjnych. Nowoczesne systemy LLM oferują w tym zakresie sprawność językową, która w wielu parametrach dorównuje pracy lekarzy. W badaniu Williams et al. przeprowadzono ślepą próbę oceny 100 streszczeń wypisowych, wykazując, że pod względem zwięzłości i spójności tekstu modele AI mogą przewyższać lekarzy (średnia 4.01 vs 3.70; $p<0.001$). Autorzy zauważyli jednak istotny paradoks: mimo wysokiej oceny jakości językowej, dokumenty generowane przez AI zawierały średnio więcej unikalnych błędów klinicznych niż te stworzone przez lekarzy. Co więcej, choć ogólny poziom ryzyka oceniono jako niski, to wskaźnik potencjalnej szkodliwości był istotnie wyższy w grupie AI, co sugeruje, że płynność tekstu może maskować błędy merytoryczne [20]. Szczególne wyzwania dla rzetelności odpowiedzi ujawniają się w dziedzinach o wysokim stopniu złożoności opisu klinicznego, takich jak psychiatria. W badaniu Schwieger et al. (2024) porównano jakość epikryz generowanych przez ChatGPT-4 z pracą lekarzy rezydentów. Wyniki wskazują na głęboki deficyt w zakresie specyfiki treści modeli AI – dokumentacja tworzona przez ludzi została oceniona wyżej w 12 z 15 badanych kategorii. Kluczowym wnioskiem z tej pracy jest fakt, że halucynacje wystąpiły w 40% dokumentów wygenerowanych przez AI, przy czym aż 37,5% tych błędów uznano za wysoce istotne klinicznie. Oceniający specjaliści wskazali, że AI najczęściej zawodzi w procesie podkreślenia najważniejszych informacji z przebiegu hospitalizacji, co sprawia, że 45% takich dokumentów wymagałoby od lekarza znacznego nakładu pracy korekcyjnej [21]. Równolegle do procesów wewnątrzszpitalnych, LLM znajdują zastosowanie w poprawie komunikacji z pacjentem poprzez transformację żargonu medycznego na język zrozumiały dla laika. W badaniu Zaretsky et al. wykazano, że AI potrafi podnieść wskaźnik zrozumiałości dokumentacji z drastycznie niskiego poziomu 13% do poziomu 81%. Ta imponująca efektywność komunikacyjna niesie jednak ze sobą ryzyko krytycznego uproszczenia. W 18% przeanalizowanych przypadków lekarze recenzujący zgłosili obawy o bezpieczeństwo pacjenta, wynikające z pominięć istotnych faktów medycznych lub wprowadzania błędnych, wyhalucynowanych stwierdzeń [22]. Problematyka precyzji modeli generatywnych dotyczy również ekstrakcji danych twardych, takich jak wyniki laboratoryjne czy parametry życiowe. Praca Adam et al., oparta na analizie dokumentacji dotyczącej dawstwa narządów, wskazuje, że standardowe podejścia LLM często zawodzą w operacjach na liczbach. Modele te wykazują skłonność do halucynacji numerycznych, czyli błędnego przepisywania wartości lub przypisywania ich do niewłaściwych ram

czasowych. Choć autorzy proponują zaawansowane techniki promptingu i heurystyki w celu minimalizacji tych błędów, ich obecność w EHR wysokiego ryzyka pozostaje istotnym ograniczeniem [23]. Z powyższych badań wyłania się obraz AI jako narzędzia o ogromnym potencjale, które potrafi nadać dokumentacji profesjonalną formę i strukturę, jednak ze względu na specyficzną naturę błędu, każdorazowo wymaga ono rygorystycznej weryfikacji merytorycznej.

2.4. Wykorzystanie modeli językowych w triażu i stanach nagłych

Automatyzacja i wspomaganie decyzji triażowych w warunkach Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR) stanowi obecnie jeden z najbardziej krytycznych obszarów walidacji klinicznej LLM. W środowisku charakteryzującym się wysoką presją czasu i znacznym obciążeniem poznawczym personelu, systemy LLM są postrzegane jako narzędzia mogące zredukować ryzyko błędu ludzkiego, jednak ich wdrażanie obarczone jest specyficznymi ryzykami algorytmicznymi. Najnowsze dane z początku 2026 roku, dostarczone przez Wong i Wong, rzucają światło na istotne różnice między standardowymi modelami a systemami zintegrowanymi z bazami wiedzy. W badaniu retrospektywnym wykazano, że bazowy model LLM (DeepSeek-V3) osiąga dokładność w przypisywaniu kategorii pilności na poziomie zaledwie 54,2%. Kluczowym problemem okazał się wysoki odsetek nadtriażu (ang. overtriage), który dotyczył 28,8% przypadków. Zastosowanie zaawansowanego systemu MECR-RAG pozwoliło jednak na podniesienie trafności do 80,2% i redukcję błędnej priorytetyzacji do 12,7%. Co istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa, system ten wykazał się wyższą czułością w identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka niż personel pielęgniarski (95,4% vs 90,0%), co sugeruje potencjał LLM jako skutecznej warstwy kontrolnej, flagującej stany zagrożenia życia [24]. W kontekście medycyny katastrof i triażu masowego, istotne wnioski płyną z pracy Franca et al. (2024), w której poddano analizie zdolność modeli językowych do stosowania protokołu START. Autorzy zwrócili uwagę na fundamentalne zagrożenie wynikające ze stochastycznej natury algorytmów. Ten sam opis przypadku klinicznego mógł otrzymać inną kategorię pilności przy ponownym zapytaniu. Taka niespójność w warunkach zdarzenia masowego mogłaby prowadzić do tragicznych w skutkach opóźnień w udzielaniu pomocy najbardziej poszkodowanym. Badanie to podkreśla, że brak stabilności decyzyjnej obecnych modeli generatywnych wyklucza ich autonomiczną rolę w scenariuszach o najwyższej stawce, gdzie błąd w kategoryzacji ma bezpośrednie przełożenie na śmiertelność [25]. Równolegle, badania Trujillo et al. wskazują na deficyty LLM w rozpoznawaniu zdarzeń niepożądanych o niskim prawdopodobieństwie, ale

wysokim ryzyku klinicznym. Analizując przypadki błędów w podawaniu epinefryny przez zespoły ratownictwa medycznego, badacze wykazali, że standardowe modele LLM wykazują tendencję do nadmiernego polegania na statystycznych wzorcach językowych zamiast na ugruntowanej wiedzy medycznej. Skutkuje to częstym ignorowaniem nietypowych prezentacji przedawkowania leków lub opóźnień w ich podaniu. Dopiero zastosowanie ram takich jak SAFE-AI, które wymuszają osadzenie odpowiedzi modelu w twardych ramach medycznych, pozwoliło na osiągnięcie 97,9 procentowej dokładności w wykrywaniu błędów [26]. Podsumowując, literatura wskazuje, że modele językowe w triażu i medycynie ratunkowej sprawdzają się najlepiej jako drugi obserwator, który wspiera personel w weryfikacji decyzji, jednak ich skłonność do halucynacji w sytuacjach niestandardowych wymaga każdorazowego nadzoru.

2.5. Diagnostyka różnicowa i interpretacja badań obrazowych

Wsparcie procesów diagnostycznych za pomocą LLM wiąże się z ryzykiem wystąpienia specyficznych artefaktów poznawczych, które mogą bezpośrednio wpływać na bezpieczeństwo pacjenta. Warto w tym kontekście przywołać analizę Sha et al. dotyczącą modelu ChatGPT-5 w diagnostyce ortopedycznej. Badanie to ujawniło istotną dysproporcję w parametrach diagnostycznych: o ile model wykazał się wysoką czułością w wykrywaniu złamań kości ramiennej (87,5%), o tyle w przypadku złamań międzykrętarzowych kości udowej jego swoistość wyniosła zaledwie 16,7%. Oznacza to, że algorytm nagminnie halucynował obecność złamań w prawidłowych obrazach radiologicznych biodra, jednocześnie pomijając istotne detale, takie jak przemieszczenia odłamów czy zwichnięcia [27]. Problem fabrykowania dowodów na poparcie błędnej tezy diagnostycznej znajduje potwierdzenie w raporcie Kima. Opisany przypadek 51-letniej pacjentki z bólami stawów rąk stał się przykładem zjawiska konfabulacji klinicznej. ChatGPT-4o, usiłując uzasadnić zaproponowaną diagnozę, dokonał pełnej halucynacji wyników. Model przypisał pacjentce nieistniejące odchylenia w badaniach laboratoryjnych oraz rzekome zmiany w obrazie radiologicznym, których nie było w danych źródłowych. Autor raportu podkreśla, że taka forma „kreatywnego" wnioskowania AI stanowi krytyczne zagrożenie dla etyki i bezpieczeństwa procesu terapeutycznego [28]. Również w obszarze neuroradiologii współpraca lekarza z modelem językowym generuje specyficzne wyzwania. Jak wskazują Kim S.H. et al., mimo że asysta AI pozwoliła podnieść trafność diagnoz różnicowych w badaniach MRI mózgu z 46,5% do 61,4%, to w 11,5% przypadków odnotowano czyste halucynacje modelu. Wyzwania te, obok niewystarczającej

kontekstualizacji odpowiedzi, pozostają główną barierą we wdrażaniu tych narzędzi do rutynowej praktyki radiologicznej. [29].

2.6. Bezpieczeństwo farmakoterapii i weryfikacja interakcji lekowych

Istotnym obszarem weryfikacji klinicznej LLM jest ich rola w doborze farmakoterapii. Zdolność modeli do logicznego wnioskowania pozwala na szybką analizę złożonych schematów terapeutycznych, jednak w obszarze bezpieczeństwa farmakoterapii odnotowuje się błędy o krytycznym znaczeniu dla zdrowia pacjenta. W badaniu Sridharan i wsp. poddano testom cztery zaawansowane modele LLM w zakresie identyfikacji błędów w dawkach oraz interakcji lekowych. Choć modele te ogólnie radziły sobie poprawnie z prostymi schematami, wykazano istotne luki w wykrywaniu groźnych interakcji. Przykładowo, wszystkie testowane systemy pominęły istotną klinicznie interakcję między metoprololem a werapamilem. Autorzy podkreślają, że o ile błędy w dawkowaniu miały zazwyczaj charakter mniejszy, o tyle halucynacje i błędy w obszarze interakcji niosły ze sobą ryzyko o charakterze krytycznym dla bezpieczeństwa pacjenta [30]. Szczególnie niepokojące dane dotyczące rzetelności algorytmicznej przynosi analiza interakcji leków z produktami ziołowymi. W pracy Fiordelisi i wsp. oceniano skuteczność ChatGPT w weryfikacji suplementacji u pacjenta z gruczolakorakiem odbytnicy, przyjmującego 26 różnych preparatów zawierających łącznie 80 substancji ziołowych. Badanie ujawniło, że aż 73% mechanizmów interakcji sugerowanych przez AI stanowiło wyniki fałszywie dodatnie, a w 4% przypadków doszło do czystych halucynacji klinicznych. Co więcej, większość źródeł naukowych, na które powoływał się model w celu uwiarygodnienia swoich zaleceń, była albo nieaktualna, albo całkowicie nieistniejąca. Wyniki te wskazują, że choć LLM mogą być użyteczne do wstępnego przesiewu dużych zbiorów danych, ich skłonność do zmyślania mechanizmów biochemicznych oraz źródeł danych czyni je narzędziami wysokiego ryzyka w rękach pacjentów lub personelu bez odpowiedniego przygotowania [31].

3. Metody ograniczania halucynacji

W obliczu zidentyfikowanych ryzyk klinicznych, kluczowym wyzwaniem dla współczesnej medycyny staje się opracowanie i wdrożenie skutecznych metod ograniczania halucynacji. W praktyce kluczowe jest ustawienie parametru temperatury (ang. temperature) na wartość bliską lub równą zeru. Wymusza to generowanie odpowiedzi najbardziej prawdopodobnych i powtarzalnych, minimalizując kreatywność

modelu, a w konsekwencji ryzyko konfabulacji [10]. Aktualnie drugim wiodącym kierunkiem rozwoju systemów AI jest odejście od modeli operujących wyłącznie na wiedzy wewnętrznej w stronę architektury uziemionej, opartej na zewnętrznych, zweryfikowanych źródłach wiedzy. W badaniu Nishisako et al. dowiedziono, że zastosowanie techniki generowania wspomaganego wyszukiwaniem (ang. Retrieval-Augmented Generation, RAG) w onkologii pozwala na radykalne ograniczenie konfabulacji. Autorzy wykazali, że w przypadku modelu GPT-4 zintegrowanego ze specyficznymi serwisami informacji nowotworowej, wskaźnik halucynacji spadł do poziomu bliskiego zeru, podczas gdy standardowe modele bez wsparcia RAG myliły się w blisko 40% przypadków. Istotnym efektem wdrożenia tej metody jest również zmiana behawioralna modelu. Systemy RAG częściej odmawiają udzielenia odpowiedzi w przypadku braku danych źródłowych, co eliminuje ryzyko generowania spekulatywnych i potencjalnie szkodliwych treści [32]. Należy jednak pamiętać, że architektury RAG wprowadzają własne klasy błędów, takie jak problemy z wyszukiwaniem właściwego kontekstu, czy ignorowanie go przez procesor generatywny [33]. Uzupełnieniem tego podejścia jest analiza Zhang i Zhang, którzy wskazują na konieczność wieloetapowej kontroli nad pracą algorytmu. Autorzy podkreślają, że skuteczna redukcja błędów wymaga wdrożenia mechanizmów bieżącej autokorekty, w ramach których model w trakcie formułowania odpowiedzi wielokrotnie weryfikuje własny tok rozumowania [34]. Należy jednak zachować ostrożność wobec optymizmu dotyczącego zdolności modeli do samodzielnej korekty. Najnowsze analizy wskazują, że izolowane duże modele językowe wykazują strukturalne trudności w identyfikowaniu i korygowaniu własnych błędów logicznych bez udziału zewnętrznego agenta weryfikującego. Nawet w przypadku zastosowania zaawansowanych architektur wieloagentowych, skuteczność tej autokorekty pozostaje ściśle limitowana możliwościami poznawczymi i błędami samego agenta oceniającego [35]. Pozwala to na systemowe wyłapywanie niespójności logicznych, zanim potencjalnie niebezpieczna rekomendacja zostanie zaprezentowana lekarzowi. Równocześnie badacze zwracają uwagę, że samo wdrożenie systemów RAG nie jest wystarczające, jeśli opierają się one na niezweryfikowanych źródłach. Jakość podpiętych dokumentów jest równie krytyczna jak zaawansowanie samego modelu, co w praktyce wymusza na placówkach medycznych tworzenie własnych, dedykowanych i rygorystycznie kontrolowanych baz wiedzy klinicznej [34]. Niezależnie od ulepszeń technologicznych, fundamentem bezpiecznego wdrożenia sztucznej inteligencji pozostaje koncepcja stałego nadzoru człowieka nad maszyną (ang. Human-in-the-Loop, HITL). Jak podkreślają Lazaros i wsp., pełna automatyzacja w obszarach wysokiego ryzyka klinicznego jest

obecnie niedopuszczalna. Autorzy postulują wprowadzenie wielopoziomowej kontroli, w której lekarz nadzoruje proces decyzyjny od momentu wprowadzania danych aż po ostateczne zatwierdzenie wyniku. Głównym wyzwaniem organizacyjnym jest przy tym zapobieganie przeciążeniu poznawczemu personelu oraz unikanie zjawiska bezkrytycznego zaufania do podpowiedzi algorytmu [36]. Z kolei Kushwah i Dave zwracają uwagę na sam sposób komunikacji systemu z użytkownikiem. Badacze sugerują, że modele AI powinny zostać zaprogramowane tak, aby wprost informować o własnej niepewności. Zamiast formułować kategoryczne i autorytatywne wnioski, algorytm powinien wskazywać, na ile jest pewien podawanych faktów. Taki mechanizm naturalnie wymusza na lekarzu większą czujność i skłania do samodzielnej weryfikacji zaleceń. Podsumowując, skuteczna eliminacja halucynacji nie jest zadaniem wyłącznie informatycznym, lecz wymaga ścisłej synergii między zaawansowaną technologią a rygorystycznym nadzorem eksperckim [36, 37].

4. Aspekty prawne i etyczne korzystania ze sztucznej inteligencji w medycynie

4.1. Wyzwania etyczne i społeczne

Wprowadzenie dużych modeli językowych do praktyki klinicznej rodzi szereg pytań etycznych, z których najważniejsze dotyczą sprawiedliwości, autonomii pacjenta oraz rzetelności informacji. Modele AI mogą nieświadomie wzmacniać istniejące nierówności zdrowotne, jeśli są trenowane na danych pochodzących z EHR, które odzwierciedlają historyczne uprzedzenia oraz luki w standaryzacji [38]. Brak odpowiedniej reprezentacji określonych grup społecznych w danych wejściowych skutkuje powstawaniem szkodliwych uprzedzeń algorytmicznych, co w warunkach szpitalnych prowadzi do ryzyka systematycznego zaniżania priorytetu podczas triażu i stratyfikacji ryzyka. Jak podkreślają Abdalhalim i wsp., stanowi to rażące naruszenie fundamentalnej zasady sprawiedliwości w dostępie do opieki zdrowotnej [39]. Kolejną kwestią jest przejrzystość podejmowanych decyzji. Niewyjaśnialność jest immanentną cechą głębokich sieci neuronowych, funkcjonujących w środowisku medycznym jako tzw. czarne skrzynki. Gdy algorytm nie potrafi transparentnie uzasadnić wygenerowanego rozumowania i ukrywa mechanizmy prowadzące do halucynacji, wyzwaniem staje się uzyskanie zaufania personelu, co w ocenie Chenais i wsp. skutecznie blokuje pełną akceptację kliniczną tych narzędzi [40]. W kontekście autonomii pacjenta i jego prawa do rzetelnej informacji, niezbędne staje się stosowanie systemów, które potrafią artykułować własne ograniczenia. Wyniki badań Nishisako

i wsp. wskazują, że umiejętność przyznania się przez model do braku wiedzy w przypadku niedoboru dowodów, zamiast generowania konfabulacji, stanowi fundament etyki opieki zdrowotnej [32].

4.2. Aspekty prawne i regulacyjne

Dynamiczny rozwój sztucznej inteligencji w medycynie wyprzedza tempo regulacji prawnych. Brakuje jednoznacznych wytycznych co do dopuszczania modeli językowych do użytku klinicznego. Bardzo ważną kwestią jest odpowiedzialność za ewentualne błędy i zdarzenia niepożądane wywołane zastosowaniem wyhalucynowanych podpowiedzi. Aktualnie nie ma jasnej odpowiedzi prawno-cywilnej na pytanie, czy w przypadku błędnej rekomendacji AI winny jest twórca algorytmu, szpital wdrażający technologię, czy też personel medyczny autoryzujący decyzję [39]. Kolejnym problemem jest zgodność z przepisami dotyczącymi prywatności i ochrony danych osobowych. Modele LLM, zwłaszcza te analizujące obszerne fragmenty EHR w czasie rzeczywistym, muszą spełniać rygorystyczne wymagania RODO (w Unii Europejskiej) czy HIPAA (w USA). W aktualnej sferze regulacyjnej, ukształtowanej m.in. przez wymogi unijnego AI Act, zaawansowane systemy diagnostyczne klasyfikowane są jako rozwiązania wysokiego ryzyka [38]. Dodatkowo, zgodnie z wymogami przejrzystości, pacjent ma prawo wiedzieć, że jego dane są analizowane przez LLM oraz jaką rolę odgrywają one w procesie leczenia. Biorąc pod uwagę obecne ryzyko pociągnięcia lekarza do odpowiedzialności za błąd w sztuce medycznej, bezwzględnym standardem wdrożeniowym w ochronie zdrowia pozostaje utrzymanie ścisłego nadzoru człowieka nad procesem decyzyjnym [40].

5. Podsumowanie

Integracja dużych modeli językowych w medycynie oferuje ogromny potencjał, jednak jej fundamentem musi pozostać świadomość ograniczeń technologicznych. Zjawisko halucynacji nie jest jedynie błędem technicznym, lecz wpisaną w strukturę algorytmów tendencją do przedkładania płynności tekstu nad prawdę medyczną. Wysoka pewność siebie modeli, połączona z ich elokwencją, tworzy realne ryzyko uśpienia czujności personelu w tak krytycznych obszarach jak triaż czy farmakoterapia. Choć technologie takie jak RAG pozwalają na znaczną redukcję konfabulacji, nie eliminują one problemów etyczno-prawnych, związanych z brakiem przejrzystości decyzji czy odpowiedzialnością za błąd. W obecnym stanie wiedzy i uregulowań prawnych, pełna automatyzacja procesów klinicznych jest niemożliwa. Sztuczna

inteligencja powinna być traktowana nie jako autonomiczny ekspert, lecz jako narzędzie inteligencji rozszerzonej, którego bezpieczne użytkowanie wymaga stałego i rygorystycznego nadzoru lekarza. To człowiek pozostaje ostatecznym i jedynym gwarantem bezpieczeństwa procesu terapeutycznego.

Referencje

[1] Singhal K, Azizi S, Tu T, et al. Large language models encode clinical knowledge. Nature. 2023;620(7972):172-180.

[2] Thirunavukarasu AJ, Ting DSJ, Elangovan K, Gutierrez L, Tan TF, Ting DSW. Large language models in medicine. Nat Med. 2023;29(8):1930-1940.

[3] Chen Q, Hu Y, Peng X, et al. Benchmarking large language models for biomedical natural language processing applications and recommendations. Nat Commun. 2025;16(1):3280.

[4] Sun Y, Sheng D, Zhou Z, Wu Y. AI hallucination: Towards a comprehensive classification of distorted information in artificial intelligence-generated content. Humanit Soc Sci Commun. 2024;11(1):1278.

[5] Huang S. Hallucinations of Large Language Models in Medical Environments: A Systematic Review of Risks, Detection, and Mitigation. ITM Web Conf. 2026;84:03005.

[6] Omar M, Agbareia R, Glicksberg BS, Nadkarni GN, Klang E. Benchmarking the Confidence of Large Language Models in Answering Clinical Questions: Cross-Sectional Evaluation Study. JMIR Med Inform. 2025;13:e66917.

[7] Omar M, Sorin V, Collins JD, et al. Multi-model assurance analysis showing large language models are highly vulnerable to adversarial hallucination attacks during clinical decision support. Commun Med (Lond). 2025;5(1):330.

[8] Qazi IA, Ali A, Khawaja AU, Akhtar MJ, Sheikh AZ, Alizai MH. Automation Bias in Large Language Model Assisted Diagnostic Reasoning Among AI-Trained Physicians. medRxiv [Preprint]. 2025:2025.08.23.25334280.

[9] Ji Z, Lee N, Frieske R, et al. Survey of Hallucination in Natural Language Generation. ACM Comput Surv. 2023;55(12):248:1-248:38.

[10] Huang L, Yu W, Ma W, et al. A Survey on Hallucination in Large Language Models: Principles, Taxonomy, Challenges, and Open Questions. ACM Trans Inf Syst. 2025;43(2):42:1-42:55.

[11] Wornow M, Xu Y, Thapa R, et al. The shaky foundations of large language models and foundation models for electronic health records. npj Digit Med. 2023;6:135.

[12] Mansoor I, Abdullah M, Rizwan MD, Fraz MM. Reasoning with large language models in medicine: A systematic review of techniques, challenges and clinical integration. Health Inf Sci Syst. 2026;14(1):6.

[13] Kuculmez O, Usen A, Ahi ED. Referential hallucination and clinical reliability in large language models: A comparative analysis using regenerative medicine guidelines for chronic pain. Rheumatol Int. 2025;45(10):240.

[14] Xu H, Shuttleworth KMJ. Medical artificial intelligence and the black box problem: a view based on the ethical principle of „do no harm". Infect Dis Model. 2023;8(4).

[15] Akinci D'Antonoli T, Bluethgen C, Cuocolo R, Klontzas ME, Ponsiglione A, Kocak B. Foundation models for radiology: Fundamentals, applications, opportunities, challenges, risks, and prospects. Diagn Interv Radiol. 2025.

[16] Jung KH. Large Language Models in Medicine: Clinical Applications, Technical Challenges, and Ethical Considerations. Healthc Inform Res. 2025;31(2):114-124.

[17] Deng J, Zubair A, Park YJ, Affan E, Zuo QK. The use of large language models in medicine: Proceeding with caution. Curr Med Res Opin. 2024;40(2):151-153.

[18] Hake J, Crowley M, Coy A, et al. Quality, Accuracy, and Bias in ChatGPT-Based Summarization of Medical Abstracts. Ann Fam Med. 2024;22(2):113-120.

[19] Vrdoljak J, Boban Z, Vilovic M, Kumric M, Bozic J. A Review of Large Language Models in Medical Education, Clinical Decision Support, and Healthcare Administration. Healthcare (Basel). 2025;13(6):603.

[20] Williams CYK, Subramanian CR, Ali SS, et al. Physician- and Large Language Model-Generated Hospital Discharge Summaries. JAMA Intern Med. 2025;185(7):818-825.

[21] Schwieger A, Angst K, de Bardeci M, et al. Large language models can support generation of standardized discharge summaries—A retrospective study utilizing ChatGPT-4 and electronic health records. Int J Med Inform. 2024;192:105654.

[22] Zaretsky J, Kim JM, Baskharoun S, et al. Generative Artificial Intelligence to Transform Inpatient Discharge Summaries to Patient-Friendly Language and Format. JAMA Netw Open. 2024;7(3):e240357.

[23] Adam H, Lin J, Lin J, Keenan H, Wilson A, Ghassemi M. Clinical Information Extraction with Large Language Models: A Case Study on Organ Procurement. AMIA Annu Symp Proc. 2025;2024:115-123.

[24] Wong HS, Wong TK. Multi-Evidence Clinical Reasoning With Retrieval-Augmented Generation for Emergency Triage: Retrospective Evaluation Study. JMIR Med Inform. 2026;14:e82026.

[25] Franc JM, Hertelendy AJ, Cheng L, Hata R, Verde M. Accuracy of a Commercial Large Language Model (ChatGPT) to Perform Disaster Triage of Simulated Patients Using the Simple Triage and Rapid Treatment (START) Protocol: Gage Repeatability and Reproducibility Study. J Med Internet Res. 2024;26:e55648.

[26] Trujillo D, Wang D, Bahr N, et al. A medically grounded LLM agent-based tool to detect patient safety events in medical records: Identifying patient safety events with large language models. medRxiv [Preprint]. 2025:2025.12.16.25342438.

[27] Sha II, Majeed IS, R R. Performance of ChatGPT-5 in Diagnosing Fractures on Proximal Humerus and Intertrochanteric Femur X-Rays. J Orthop Case Rep. 2026;16(1):366-373.

[28] Kim D. Hallucination in artificial-intelligence-assisted diagnosis of arthritis: A case report. Korean J Fam Med. 2026;47(2):178-181.

[29] Kim SH, Wihl J, Schramm S, et al. Human-AI collaboration in large language model-assisted brain MRI differential diagnosis: A usability study. Eur Radiol. 2025;35(9):5252-5263.

[30] Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Unlocking the potential of advanced large language models in medication review and reconciliation: A proof-of-concept investigation. Explor Res Clin Soc Pharm. 2024;15:100492.

[31] Fiordelisi M, et al. ChatGPT, alleato del farmacista clinico nella verifica delle herbal-drug interactions: potenzialità e limiti. Recenti Prog Med. 2024;115(11):558-559. Italian.

[32] Nishisako S, Higashi T, Wakao F. Reducing Hallucinations and Trade-Offs in Responses in Generative AI Chatbots for Cancer Information: Development and Evaluation Study. JMIR Cancer. 2025;11:e70176.

[33] Barnett S, Kurniawan S, Thudumu S, Brannelly Z, Abdelrazek M. Seven failure points when engineering a retrieval augmented generation system. arXiv [Preprint]. 2024. arXiv:2401.05856.

[34] Zhang W, Zhang J. Hallucination Mitigation for Retrieval-Augmented Large Language Models: A Review. Mathematics. 2025;13(5):856.

[35] Huang J, Chen X, Mishra S, et al. Large language models cannot self-correct reasoning yet. arXiv [Preprint]. 2024. arXiv:2310.01798.

[36] Lazaros K, Vrahatis AG, Kotsiantis S. Human-in-the-Loop Artificial Intelligence: A Systematic Review of Concepts, Methods, and Applications. Entropy. 2026;28(4):377.

[37] Kushwah S, Dave N. AI Hallucination and Strategies to Overcome: Enhancing Human-AI Interaction. Proceedings of the 2025 International Conference on Artificial Intelligence and Machine Vision (AIMV). 2025. Chinese.

[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. J Am Med Inform Assoc. 2024;31(5):1172-1183.

[39] 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.

[40] 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;25:e40031.

SZTUCZNA INTELIGENCJA W SŁUŻBIE ESKULAPA: POSTRZEGANY WPŁYW AI NA FUNKCJONOWANIE OCHRONY ZDROWIA I DOBROSTAN STUDENTÓW KIERUNKÓW MEDYCZNYCH – BADANIE PILOTAŻOWE

Nikola Miździoł, Aleksandra Stojak

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

Abstrakt: Integracja systemów sztucznej inteligencji (AI) z nowoczesnymi systemami ochrony zdrowia stanowi istotny kierunek rozwoju współczesnej medycyny. W warunkach postępującego niedoboru kadr medycznych oraz rosnącej częstości występowania wypalenia zawodowego wśród pracowników ochrony zdrowia, technologie oparte na AI są coraz częściej postrzegane jako narzędzie umożliwiające optymalizację procesów klinicznych oraz ograniczenie obciążeń administracyjnych – jednak ich wdrażanie musi wiązać się z nowymi wymaganiami dotyczącymi przejrzystości, odpowiedzialności i nadzoru człowieka. Celem pracy była ocena potencjalnego wpływu implementacji systemów sztucznej inteligencji na funkcjonowanie systemu opieki zdrowotnej oraz dobrostan psychiczny głównie studentów kierunków medycznych i okołomedycznych. Analiza została oparta na przeglądzie aktualnej literatury naukowej oraz wynikach własnego badania pilotażowego o charakterze przekrojowym, w którym grupę respondentów (n = 30) stanowili głównie studenci kierunków medycznych i okołomedycznych, a odpowiedzi udzielili także pracownicy ochrony zdrowia. W badaniu zastosowano standaryzowane narzędzia psychometryczne WHO-5 oraz PSS-10, służące odpowiednio ocenie dobrostanu psychicznego i poziomu postrzeganego stresu. Dodatkowo wykorzystano pojedynczą pozycję dotyczącą wypalenia oraz wybrane pytania dotyczące środowiska pracy i nauki, opracowane na podstawie Mini-Z 2.0, a także pytania autorskie dotyczące korzystania z AI, kompetencji cyfrowych, szkoleń oraz postrzeganych konsekwencji wdrażania sztucznej inteligencji. W analizie PSS-10 przeprowadzonej dla 26 kompletnych kwestionariuszy średni wynik wyniósł 22,19 ± 5,28 punktu - 76,9% respondentów uzyskało wynik odpowiadający umiarkowanemu, a 23,1% wysokiemu poziomowi postrzeganego stresu. W analizie WHO-5 obejmującej 27 kompletnych kwestionariuszy średni wynik po przeliczeniu do skali 0–100 wyniósł 56,59 ± 19,08 punktu, a 37,0% respondentów uzyskało wynik ≤50 punktów, wskazujący na obniżony dobrostan psychiczny. Uzyskane wyniki sugerują pozytywne postrzeganie sztucznej

inteligencji, szczególnie w kontekście jej potencjału do usprawnienia procesów diagnostycznych oraz redukcji obciążeń biurokratycznych. Jednocześnie zauważono obawy związane z ograniczoną przejrzystością działania algorytmów, niejednoznacznością odpowiedzialności za podejmowane decyzje kliniczne oraz możliwością ograniczenia autonomii zawodowej lekarza. Łączna analiza wyników badania pilotażowego oraz dostępnego piśmiennictwa wskazuje, że postrzegany wpływ sztucznej inteligencji na dobrostan osób związanych z ochroną zdrowia może zależeć m.in. od transparentności systemów, jakości danych, poziomu przygotowania użytkowników oraz obowiązujących ram regulacyjnych. Podkreślono znaczenie rozwoju wyjaśnialnej sztucznej inteligencji (XAI), standaryzacji danych w ramach Elektronicznej Dokumentacji Medycznej (EHR) oraz konieczność tworzenia spójnych regulacji prawnych jako warunków bezpiecznej i efektywnej implementacji AI w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: wypalenie zawodowe, AI, studenci medycyny, stres, dobrostan psychiczny

Abstract: The integration of artificial intelligence (AI) systems with modern healthcare systems represents a significant direction in contemporary medical development. In the context of an increasing shortage of medical personnel and rising professional burnout among healthcare workers, AI-based technologies are increasingly perceived as a tool enabling the optimization of clinical processes and the reduction of administrative burdens – yet their implementation must be accompanied by new requirements regarding transparency, accountability, and human oversight. The aim of this study was to assess the potential impact of implementing artificial intelligence systems on healthcare system functioning and the psychological well-being of primarily medical and paramedical students. The analysis was based on a review of current scientific literature and the results of an original pilot cross-sectional study, in which the respondent group (n = 30) consisted mainly of medical and paramedical students, with additional responses from healthcare workers. The study employed standardized psychometric instruments: WHO-5 and PSS-10, used respectively to assess psychological well-being and perceived stress levels. Additionally, a single item concerning burnout and selected questions regarding the work and learning environment, developed based on Mini-Z 2.0, were used, along with author-developed questions regarding AI use, digital competencies, training, and perceived consequences of AI implementation. In the PSS-10 analysis conducted for 26 complete questionnaires, the mean score was 22.19 ± 5.28 points – 76.9% of respondents achieved a score corresponding to moderate, and 23.1% to high levels of perceived stress. In the WHO-5 analysis comprising 27 complete questionnaires, the mean score when converted to a 0–100 scale was 56.59 ± 19.08 points, with 37.0% of respondents achieving a score ≤50 points, indicating reduced psychological well-being. The obtained results suggest a positive perception of artificial intelligence, particularly in the context of its potential to improve diagnostic processes and reduce bureaucratic burdens. Simultaneously, concerns were noted regarding limited algorithmic transparency, ambiguity of responsibility for clinical decisions, and the possibility of limiting physician professional autonomy. A comprehensive analysis of pilot study results and available literature indicates that the perceived impact of artificial intelligence on the well-being of healthcare-related individuals may depend, among other factors, on system transparency, data quality, user preparedness level, and applicable regulatory frameworks. The importance was emphasized of developing explainable artificial intelligence (XAI), data standardization within Electronic Health Records (EHR), and the necessity of creating coherent legal regulations as conditions for safe and effective AI implementation in clinical practice.

Keywords: professional burnout, AI, medical students, stress, psychological well-being

1. Wstęp

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój technologii cyfrowych [2,3] w ochronie zdrowia, wśród których szczególne znaczenie przypisuje się systemom sztucznej inteligencji (AI). Postęp w zakresie uczenia maszynowego oraz analizy dużych zbiorów danych umożliwił tworzenie narzędzi wspierających procesy diagnostyczne, terapeutyczne oraz organizacyjne w medycynie [3]. Rozwiązania te znajdują zastosowanie m.in. w analizie obrazów medycznych, systemach wspomagania decyzji klinicznych, a także w automatyzacji dokumentacji medycznej [3,22,24].

Rozwój sztucznej inteligencji wpisuje się w szerszy kontekst transformacji systemów opieki zdrowotnej [2,3], wynikającej z wzrostu zapotrzebowania na świadczenia medyczne oraz ograniczonej dostępności kadr. Według prognoz międzynarodowych instytucji zdrowia publicznego, w nadchodzących latach niedobór pracowników ochrony zdrowia będzie się pogłębiał [1], co może istotnie wpłynąć na jakość i dostępność opieki. Jednocześnie obserwuje się narastające zjawisko wypalenia zawodowego wśród lekarzy i innych pracowników medycznych [6], związane m.in. z wysokim obciążeniem pracą, presją czasową oraz nadmierną liczbą obowiązków administracyjnych.

W tym kontekście sztuczna inteligencja jest coraz częściej postrzegana jako potencjalne narzędzie umożliwiające zwiększenie efektywności systemu ochrony zdrowia. Automatyzacja wybranych procesów, takich jak analiza danych czy prowadzenie dokumentacji, może zmniejszać zjawisko wypalenia zawodowego [3,16,24]. Jednocześnie wdrażanie systemów AI wiąże się z nowymi wyzwaniami, obejmującymi kwestie etyczne, prawne oraz psychologiczne [4,12,13,14].

Jednym z kluczowych problemów jest ograniczona przejrzystość działania algorytmów, szczególnie w przypadku modeli opartych na uczeniu głębokim [8,9]. Brak możliwości pełnego zrozumienia mechanizmu podejmowania decyzji przez system może prowadzić do obniżenia poziomu zaufania ze strony personelu medycznego oraz zwiększenia stresu decyzyjnego [13]. Dodatkowo pojawiają się wątpliwości dotyczące zakresu odpowiedzialności za decyzje podejmowane przy wsparciu systemów sztucznej inteligencji [13].

Istotnym aspektem pozostaje również wpływ nowych technologii na funkcjonowanie poznawcze lekarzy. W literaturze opisuje się zjawiska takie jak nadmierne poleganie na systemach wspomagających (automation bias) [20] czy stopniowa utrata niektórych kompetencji diagnostycznych w wyniku ich rzadziej wykorzystywania (deskilling) [7,21]. Czynniki te mogą mieć bezpośredni wpływ na bezpieczeństwo pacjentów oraz dobrostan psychiczny personelu medycznego.

Pomimo rosnącej liczby badań dotyczących zastosowań AI w medycynie, nadal istnieje potrzeba kompleksowej analizy uwzględniającej zarówno korzyści, jak i potencjalne zagrożenia wynikające z implementacji tych technologii. Szczególnie istotne jest zrozumienie, w jaki sposób sztuczna inteligencja wpływa na codzienną praktykę kliniczną oraz na subiektywne odczucia osób pracujących w systemie ochrony zdrowia.

Celem niniejszej pracy była ocena postrzeganego i potencjalnego wpływu AI na funkcjonowanie ochrony zdrowia oraz dobrostan osób związanych z sektorem ochrony zdrowia, ze szczególnym uwzględnieniem stresu, wypalenia zawodowego, dobrostanu psychicznego oraz oczekiwanych korzyści i ryzyk związanych z AI. Ze względu na charakter i wielkość próby badanie należy traktować jako pilotażowe.

1.1. Architektura systemów AI

Aby zrozumieć rolę AI w medycynie, należy poddać analizie samo pojęcie „inteligencji" - Marvin Minsky określa AI jako „sztukę uczenia maszyn robienia rzeczy, które wymagałyby inteligencji, gdyby wykonywał je człowiek" [5]. Współczesne ramy regulacyjne, w tym unijny AI Act, wprowadzają bardziej precyzyjną definicję - „system AI to system maszynowy zaprojektowany do działania z różnym poziomem autonomii, który na podstawie danych wejściowych generuje wyniki (predykcje, zalecenia, decyzje), wpływające na środowiska rzeczywiste lub wirtualne" [4].

W literaturze przedmiotu kluczowe jest rozróżnienie między trzema kategoriami AI - Wąska AI (Narrow AI), gdzie wyspecjalizowane systemy biorą udział w realizacji konkretnych zadań (np. analiza obrazów TK mózgu przez BrainScan CT) stanowi niemal 100% obecnych wdrożeń klinicznych [3]. Ogólna AI (AGI, Artificial General Intelligence) stanowi hipotetyczną kategorię systemów zdolnych do wykonywania szerokiego zakresu zadań intelektualnych na poziomie porównywalnym z człowiekiem [3]. Sztuczna Superinteligencja (ASI) to byt przewyższający ludzki intelekt we wszystkich domenach, w tym w zakresie kreatywności i mądrości społecznej [3].

Marek Krzystanek podkreśla, że obecny system medyczny pozostaje w mentalności „analogowej", mimo wdrażania systemów cyfrowych. Dane są gromadzone w sposób dowolny, niespójny i różnego pochodzenia. Brak standaryzacji wywiadu medycznego i kodowania procedur sprawia, że bazy danych są pełne „szumu" [10].

1.2. Mechanizm GIGO (Garbage In, Garbage Out) [12]

Przyczyną mechanizmu GIGO jest niska reprezentatywność danych lub niewystarczająca ilość danych wejściowych (np. brak danych od określonych grup etnicznych - tzw. Algorithmic bias) [14,23]. Algorytmy szkolone na błędnych rekordach tworzą „absurdalną wiedzę" [11]. Zamiast oszczędzać czas, lekarze są zmuszani do ręcznego „czyszczenia" i strukturyzowania danych pod potrzeby AI. Prowadzi to do pogłębienia wypalenia, gdyż technologia staje się kolejnym, żmudnym obowiązkiem [6,24].

Jednym z potencjalnych kierunków ograniczania problemów wynikających z niskiej jakości i heterogeniczności danych jest dalsza standaryzacja oraz integracja Elektronicznej Dokumentacji Medycznej (EHR). Ujednolicenie sposobu gromadzenia i strukturyzowania danych może zwiększać ich przydatność dla systemów AI oraz ograniczać konieczność ręcznego przygotowywania informacji przez personel medyczny [3,11,22,24].

1.3. Ramy prawne, etyczne i regulacyjne: Od teorii do AI Act

1.3.1. Europejski AI Act – nowe ramy regulacyjne dla sztucznej inteligencji

Unijne rozporządzenie (przyjęte w 2024 r.) [4] to pierwszy na świecie kompleksowy akt prawny o AI. Klasyfikuje ono systemy według poziomu ryzyka.

Niedopuszczalne z użyciem AI są systemy manipulacyjne. Do działań wysokiego ryzyka zaliczamy większość medycznych systemów wspomagania decyzji (np. diagnostyka onkologiczna). Wymagają one certyfikacji, nadzoru ludzkiego i najwyższego cyberbezpieczeństwa. Ograniczone w swoich działaniach są np. chatboty, które muszą informować, że są maszynami [4].

1.3.2. Odpowiedzialność cywilna i atrybucja winy

Problematyka odpowiedzialności cywilnej za szkody związane z funkcjonowaniem sztucznej inteligencji pozostaje złożona, a jej przypisanie może zależeć m.in. od stopnia autonomiczności systemu AI oraz roli poszczególnych podmiotów uczestniczących w jego projektowaniu, wdrażaniu i użytkowaniu. W piśmiennictwie rozważane są w tym kontekście różne podstawy odpowiedzialności, w tym zasada winy oraz zasada ryzyka [13]. Jeśli system jest „czarną skrzynką", lekarz nie może weryfikować błędu, a jednocześnie prawnie za niego odpowiada [8,9,13].

W związku z tym przyjęto postulat, który promuje przejście odpowiedzialności na producenta za błędy konstrukcyjne algorytmu, co odciążyłoby psychicznie klinicystów [13].

1.3.3. Norma IEEE 7000-2021

Standard ten dostarcza wytycznych dla inżynierów, opierając się na czterech filarach: prywatności (privacy), odpowiedzialności (accountability), przejrzystości (transparency) oraz braku stronniczości (algorithmic bias). Implementacja tej normy pozwala na certyfikację systemów pod kątem ich zgodności z wartościami humanistycznymi jeszcze przed walidacją kliniczną [12,14].

1.4. Koncepcja AI ID: Cyfrowa tożsamość algorytmu

1.4.1. Geneza i ontologia AI ID

Koncepcja AI ID, postulowana przez Zbigniewa Nawrata, zakłada nadanie maszynom unikalnego, cyfrowego dokumentu tożsamości, analogicznego do numeru PESEL czy kodu UDI u urządzeń medycznych. Celem jest usunięcie anonimowości algorytmów, która jest głównym źródłem lęku lekarzy [15].

1.4.2. Komponenty AI ID (DNA twórcy)

Profesjonalny profil AI ID powinien zawierać DNA twórcy, czyli identyfikację zespołu inżynieryjno-medycznego [15]. Zbiór Uczący (Provenance of Data), który udostępnia informację czy model uczył się na populacji polskiej, czy azjatyckiej, co pozwala ocenić jego trafność dla danej grupy pacjentów [15]. Kompetencje i granice to z kolei jasny wykaz sytuacji, w których AI jest wiarygodna, a gdzie jej skuteczność jest wątpliwa [15].

1.4.3. Potencjalne znaczenie AI ID dla dobrostanu użytkowników

Wiedza o „tożsamości" maszyny zmienia postrzeganie jej współpracy z zespołem medycznym. Zwiększenie wiedzy użytkownika na temat pochodzenia, zakresu kompetencji oraz ograniczeń systemu AI może sprzyjać bardziej świadomemu korzystaniu z narzędzia i ograniczać niepewność związaną z interpretacją jego wyników. Koncepcja AI ID może zatem stanowić jeden z potencjalnych mechanizmów

zwiększania transparentności i zaufania do systemów algorytmicznych [15]. Jej rzeczywisty wpływ na poziom stresu decyzyjnego lub ryzyko wypalenia zawodowego wymaga jednak potwierdzenia w dalszych badaniach.

2. Materiał i metody

2.1. Projekt badania

Badanie pilotażowe miało charakter obserwacyjny, przekrojowy (cross-sectional) i zostało przeprowadzone z wykorzystaniem anonimowego kwestionariusza ankietowego. Celem badania była ocena poziomu stresu, wypalenia zawodowego oraz dobrostanu psychicznego wśród osób związanych z sektorem ochrony zdrowia, a także analiza ich postrzegania wpływu sztucznej inteligencji na praktykę medyczną.

2.2. Grupa badana

W badaniu uczestniczyło 30 osób. Grupę stanowili głównie studenci kierunków medycznych i okołomedycznych (73,3%) oraz w mniejszym odsetku przedstawiciele zawodów medycznych, w tym lekarze, pielęgniarki, ratownicy medyczni, fizjoterapeuci oraz pracownicy naukowi (26,7%).

Udział w badaniu był dobrowolny, a respondenci zostali poinformowani o anonimowym charakterze ankiety. Nie zbierano danych umożliwiających identyfikację uczestników.

2.3. Narzędzia badawcze

Do oceny dobrostanu psychicznego zastosowano WHO-5 Well-Being Index, natomiast poziom postrzeganego stresu oceniano za pomocą 10-itemowej Perceived Stress Scale (PSS-10). WHO-5 obejmuje pięć twierdzeń odnoszących się do samopoczucia w ciągu ostatnich dwóch tygodni i umożliwia ilościową ocenę ogólnego dobrostanu psychicznego [18]. PSS-10 obejmuje dziesięć pozycji odnoszących się do częstotliwości występowania w ciągu ostatniego miesiąca sytuacji postrzeganych jako stresujące, nieprzewidywalne lub trudne do kontrolowania [17].

Dodatkowo wykorzystano pojedynczą pozycję dotyczącą subiektywnie postrzeganego wypalenia oraz wybrane pytania odnoszące się do satysfakcji, stresu związanego z pracą lub nauką, poczucia kontroli nad obowiązkami, dostępności czasu na ich wykonanie, chaotyczności środowiska oraz obciążenia dokumentacją i obowiązkami

administracyjnymi, opracowane na podstawie Mini-Z 2.0 [19]. Ze względu na wykorzystanie wybranych i częściowo zaadaptowanych pozycji narzędzia nie obliczano zbiorczego wyniku całej skali Mini-Z 2.0.

Dodatkowo zastosowano autorski zestaw pytań dotyczących częstotliwości korzystania z narzędzi opartych na sztucznej inteligencji, poziomu kompetencji cyfrowych, dostępności szkoleń w zakresie AI oraz postrzeganych korzyści, zagrożeń i potencjalnego wpływu sztucznej inteligencji na funkcjonowanie ochrony zdrowia oraz pracę i naukę respondentów.

Poniżej zamieszczono pytania, które zadano osobom ankietowanym:

1. Dane demograficzne (płeć, wiek, zawód/kierunek studiów)
2. PSS-10
    - Jak często w ciągu ostatniego miesiąca byłeś zdenerwowany z powodu czegoś, co wydarzyło się niespodziewanie?
    - Jak często w ciągu ostatniego miesiąca czułeś, że nie jesteś w stanie kontrolować ważnych spraw w swoim życiu?
    - Jak często w ciągu ostatniego miesiąca czułeś się zdenerwowany/zestresowany?
    - Jak często w ciągu ostatniego miesiąca czułeś się pewny swojej zdolności radzenia sobie z problemami osobistymi?
    - Jak często w ciągu ostatniego miesiąca czułeś, że sprawy układają się po twojej myśli?
    - Jak często w ciągu ostatniego miesiąca czułeś, że nie jesteś w stanie poradzić sobie z wszystkimi rzeczami, które musisz zrobić?
    - Jak często w ciągu ostatniego miesiąca byłeś w stanie kontrolować irytację w swoim życiu?
    - Jak często w ciągu ostatniego miesiąca czułeś, że panujesz nad sytuacją?
    - Jak często w ciągu ostatniego miesiąca złościłeś się z powodu rzeczy, które były poza twoją kontrolą?
    - Jak często w ciągu ostatniego miesiąca czułeś, że trudności narastają do tego stopnia, że nie jesteś w stanie ich przezwyciężyć?
    - Respondenci odpowiedzi umieszczali na skali 0-4, gdzie 0 oznacza „nigdy", natomiast 4 „zawsze".
3. WHO-5
    - W ciągu ostatnich dwóch tygodni czułem się pogodny i w dobrym nastroju.

- W ciągu ostatnich dwóch tygodni czułem się spokojny i odprężony.
- W ciągu ostatnich dwóch tygodni czułem się aktywny i pełen energii.
- W ciągu ostatnich dwóch tygodni budziłem się świeży i wypoczęty.
- W ciągu ostatnich dwóch tygodni moje codzienne życie było wypełnione rzeczami, które mnie interesują.

Respondenci odpowiedzi umieszczali na skali 0-5, gdzie 0 oznaczało „nigdy", natomiast 5 „zawsze".

4. Pytania dotyczące wypalenia oraz wybranych elementów środowiska pracy i nauki (wybrane i częściowo zaadaptowane pozycje opracowane na podstawie Mini-Z 2.0)
   - Które z poniższych stwierdzeń najlepiej opisuje Twój obecny poziom wypalenia zawodowego?
     a. Nie odczuwam wypalenia zawodowego
     b. Mam pewne objawy wypalenia, np. zmęczenie
     c. Jestem zdecydowanie wypalony i często odczuwam zmęczenie
     d. Objawy wypalenia występują i zaczynają wpływać na moje funkcjonowanie.
     e. Czuję całkowite wypalenie i planuję zmianę zawodu.
   - Jak oceniasz swoją ogólną satysfakcję z pracy/nauki?
   - Jak stresująca jest Twoja praca?
   - Mam poczucie kontroli nad moją pracą.
   - Mam wystarczająco dużo czasu, aby wykonać swoją pracę.
   - Moje środowisko pracy jest chaotyczne.
   - Moje wartości są zgodne z wartościami mojego środowiska pracy.
   - Ilość dokumentacji administracyjnej jest dla mnie obciążająca.

Respondenci odpowiedzi umieszczali na skali 1-5, gdzie 1 oznaczało „nigdy", natomiast 5 „zawsze" (poza pytaniem pierwszym z tej sekcji, gdzie wybierali najbliższe prawdzie twierdzenie).

5. Pytania dotyczące korzystania z sztucznej inteligencji
   - Jak często korzystasz z narzędzi opartych na sztucznej inteligencji?
   - Jak oceniasz swoją znajomość narzędzi opartych na sztucznej inteligencji?
   - Jak oceniasz swoje kompetencje w zakresie korzystania z narzędzi AI?
   - Czy odbyłeś oficjalne szkolenie lub kurs dotyczący korzystania ze sztucznej inteligencji zapewniony przez pracodawcę?

- Pytania dotyczące postrzegania AI w środowisku medycznym
- Sztuczna inteligencja może przyczynić się do poprawy jakości opieki zdrowotnej.
- Sztuczna inteligencja może usprawnić proces diagnostyczny.
- Zastosowanie sztucznej inteligencji może zwiększyć ilość czasu, którą personel medyczny może przeznaczyć na kontakt z pacjentem.
- Zastosowanie AI może ograniczyć obciążenie administracyjne personelu medycznego.
- Wdrożenie AI może zmniejszyć liczbę błędów personelu medycznego, wynikających z przemęczenia.

Respondenci odpowiadali na powyższe twierdzenia według skali 1-5, gdzie 1 oznaczało „zdecydowanie się nie zgadzam" a 5 „zdecydowanie się zgadzam".

6. Pytania dotyczące AI jako potencjalnego źródła stresu i zagrożeń

- Wdrażanie nowych technologii, w tym AI, może zwiększać poziom stresu personelu medycznego.
- Brak przejrzystości działania algorytmów AI budzi moje obawy.
- Mam obawy dotyczące wiarygodności wyników generowanych przez system AI.
- Niejasny zakres odpowiedzialności za decyzje kliniczne podejmowane przy wsparciu AI budzi moje obawy.

Respondenci odpowiadali na powyższe twierdzenia według skali 1-5, gdzie 1 oznaczało „zdecydowanie się nie zgadzam" a 5 „zdecydowanie się zgadzam"

7. Pytania dotyczące zastąpienia roli człowieka przez AI
   - Czy uważasz, że sztuczna inteligencja powinna zastępować człowieka?
   - Czy uważasz, że sztuczna inteligencja powinna stanowić narzędzie wspierające pracę człowieka?
   - W jakim stopniu odczuwasz niepokój związany z możliwością konkurowania ze sztuczną inteligencją na rynku pracy?

2.4. Punktacja i analiza statystyczna

Wynik WHO-5 obliczano poprzez zsumowanie punktacji pięciu pozycji ocenianych w zakresie od 0 do 5 punktów, uzyskując wynik surowy od 0 do 25 punktów. Następnie wynik surowy mnożono przez 4, uzyskując wartość w zakresie 0–100 punktów, przy czym wyższy wynik oznaczał wyższy poziom dobrostanu

psychicznego. Wynik ≤50 punktów w skali 0–100 traktowano jako wskazujący na obniżony dobrostan psychiczny i potencjalną potrzebę dalszej oceny [18].

Wynik PSS-10 obliczano poprzez zsumowanie punktacji dziesięciu pozycji ocenianych od 0 do 4 punktów. Zgodnie ze standardowym sposobem punktowania pozycje 4., 5., 7. i 8. podlegały odwróceniu punktacji (0 = 4, 1 = 3, 2 = 2, 3 = 1, 4 = 0). Wynik całkowity mieścił się w zakresie od 0 do 40 punktów, a wyższa wartość oznaczała wyższy poziom postrzeganego stresu [17]. Pomocniczo zastosowano kategorie opisowe: 0–13 punktów – niski, 14–26 punktów – umiarkowany oraz 27–40 punktów – wysoki poziom postrzeganego stresu. Kategorie te traktowano jako opisowe i nie przypisywano im charakteru diagnostycznego.

Ze względu na częściowe wykorzystanie i adaptację pozycji Mini-Z 2.0 nie obliczano zbiorczego wyniku całego narzędzia. Analizie opisowej poddano rozkład odpowiedzi na pozycję dotyczącą wypalenia oraz wyniki pozostałych wykorzystanych pozycji.

Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem statystyk opisowych. Dla zmiennych ilościowych przedstawiono średnią i odchylenie standardowe (SD), medianę, rozstęp międzykwartylowy (IQR) oraz zakres wartości. Dla zmiennych kategorialnych przedstawiono liczebności i odsetki. Do obliczenia całkowitych wyników WHO-5 oraz PSS-10 włączano wyłącznie kwestionariusze zawierające jednoznaczną pojedynczą odpowiedź we wszystkich pozycjach danej skali. Nie dokonywano imputacji ani arbitralnego rozstrzygania niejednoznacznych odpowiedzi.

2.5. Ograniczenia badania

Do głównych ograniczeń badania należy niewielka liczebność próby oraz jej struktura, w której dominowali studenci kierunków medycznych. Może to ograniczać możliwość uogólnienia wyników na całą populację pracowników ochrony zdrowia.

Ponadto zastosowany projekt badania o charakterze przekrojowym nie pozwala na ocenę zależności przyczynowo-skutkowych ani zmian w czasie.

Dodatkowym ograniczeniem była konfiguracja części pytań formularza elektronicznego umożliwiająca w pojedynczych przypadkach zaznaczenie więcej niż jednej odpowiedzi w pozycjach WHO-5 i PSS-10. W konsekwencji całkowity wynik WHO-5 można było jednoznacznie obliczyć dla 27 z 30 respondentów, natomiast wynik PSS-10 dla 26 z 30 respondentów. Kwestionariuszy zawierających niejednoznaczne odpowiedzi nie uwzględniano w obliczaniu wyników całkowitych odpowiedniej skali i nie stosowano imputacji danych.

Ograniczeniem analizy wypalenia było ponadto wykorzystanie wybranych i częściowo dostosowanych do populacji obejmującej również studentów pozycji Mini-Z 2.0. Z tego względu wyników tych nie należy interpretować jako pełnego wyniku standaryzowanego narzędzia Mini-Z 2.0.

3. Wyniki

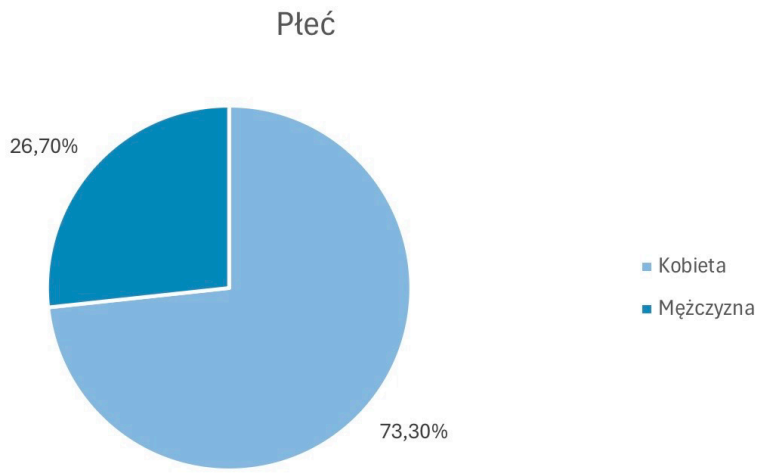
3.1. Charakterystyka grupy badanej

W badaniu uczestniczyło łącznie 30 osób. Najliczniejszą grupę stanowili studenci kierunków medycznych, natomiast pozostałą część próby stanowili pracownicy ochrony zdrowia, w tym lekarze, pielęgniarki, ratownicy medyczni, fizjoterapeuci oraz pracownicy naukowi. Ze względu na możliwość wskazania więcej niż jednej roli zawodowej lub edukacyjnej suma wskazań w tabeli może przekraczać całkowitą liczbę respondentów (n=30). Na potrzeby charakterystyki próby respondentów podzielono przede wszystkim na studentów kierunków medycznych i okołomedycznych (73,3%) oraz osoby wykonujące zawód związany z ochroną zdrowia (26,7%). Dane te przedstawiono w poniższej tabeli (Tab.1).

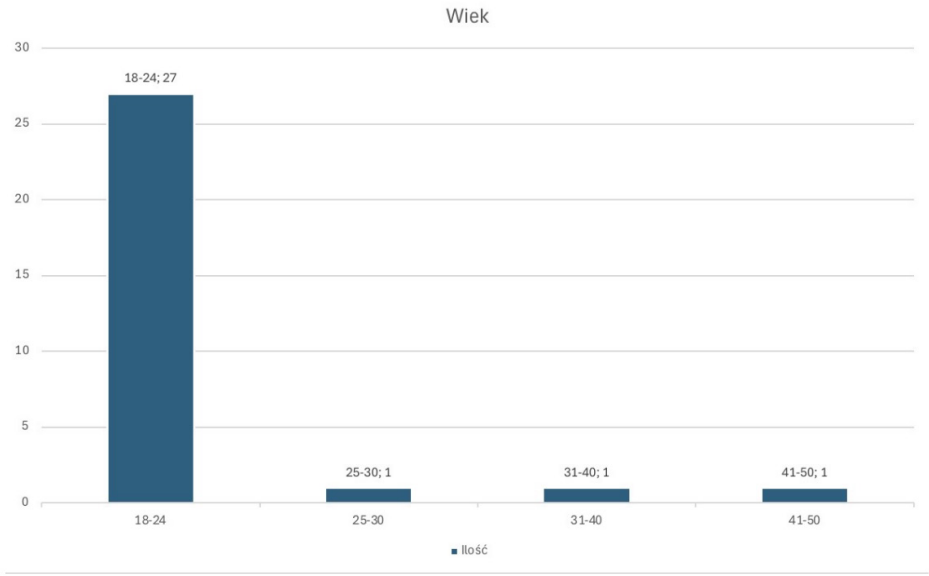
Tab. 1 - Liczba wskazań poszczególnych ról zawodowych i edukacyjnych przez respondentów

Rola zawodowa/edukacyjna	Liczba wskazań
Student kierunku lekarskiego	22
Pielęgniarz/pielęgniarka	2
Lekarz specjalista	2
Fizjoterapeuta	1
Pracownik naukowy	1
Student pielęgniarstwa	1
Student kierunku lekarsko-dentystycznego	1
Student inżynierii biomedycznej	1
Student biotechnologii medycznej	1

Ankietę w 73,3% wypełniły kobiety, natomiast 26,7% mężczyźni, co przedstawiono na wykresie (Ryc. 1), z czego 90% badanych znajdowała się w przedziale wiekowym 18 - 24 lata (Ryc. 2).



Ryc. 1 - struktura płci grupy badanej



Ryc.2 - struktura wieku grupy badanej

3.2. Poziom stresu i dobrostan psychiczny

Analiza całkowitego wyniku PSS-10 była możliwa dla 26 z 30 respondentów (86,7%). Cztery kwestionariusze wyłączono z obliczenia wyniku całkowitego ze

względu na zaznaczenie więcej niż jednej odpowiedzi w co najmniej jednej pozycji skali, co uniemożliwiało jednoznaczne ustalenie punktacji. Średni wynik PSS-10 wyniósł 22,19 ± 5,28 punktu. Mediana wyniosła 21,0 punktu (IQR: 19,0–25,5), natomiast obserwowany zakres wyników wynosił 14–36 punktów.

Przy zastosowaniu opisowego podziału wyników na niski (0–13 punktów), umiarkowany (14–26 punktów) oraz wysoki poziom postrzeganego stresu (27–40 punktów), 20 respondentów (76,9%) uzyskało wynik odpowiadający umiarkowanemu poziomowi postrzeganego stresu, natomiast 6 osób (23,1%) – wysokiemu. Żaden z respondentów uwzględnionych w analizie nie uzyskał wyniku mieszczącego się w przedziale odpowiadającym niskiemu poziomowi postrzeganego stresu.

Analiza całkowitego wyniku WHO-5 była możliwa dla 27 z 30 respondentów (90,0%). Trzy kwestionariusze wyłączono ze względu na zaznaczenie więcej niż jednej odpowiedzi w co najmniej jednej pozycji skali. Średni surowy wynik WHO-5 wyniósł 14,15 ± 4,77 punktu w zakresie 0–25 punktów. Mediana wyniosła 15 punktów (IQR: 11–18), natomiast obserwowany zakres 6–22 punkty. Po standardowym przeliczeniu wyniku do skali 0–100 średnia wyniosła 56,59 ± 19,08 punktu, mediana 60 punktów (IQR: 44–72), a zakres 24–88 punktów.

Wynik WHO-5 ≤50 punktów, wskazujący na obniżony dobrostan psychiczny i uzasadniający ewentualną pogłębioną ocenę, uzyskało 10 z 27 respondentów (37,0%). Pozostałych 17 respondentów (63,0%) uzyskało wynik powyżej tego progu.

3.3. Objawy wypalenia oraz wybrane elementy środowiska pracy i nauki

W pojedynczej pozycji dotyczącej subiektywnie postrzeganego wypalenia 17 respondentów (56,7%) deklarowało brak wypalenia, natomiast 11 osób (36,7%) wskazywało na występowanie pewnych objawów, takich jak zmęczenie. Jedna osoba (3,3%) określiła siebie jako zdecydowanie wypaloną i często odczuwającą zmęczenie, a jedna osoba (3,3%) wskazała, że objawy wypalenia utrzymują się i zaczynają wpływać na jej funkcjonowanie. Żaden z respondentów nie wybrał odpowiedzi odpowiadającej całkowitemu wypaleniu i zamiarowi zmiany zawodu.

W pozostałych analizowanych pozycjach średnia ocena ogólnej satysfakcji z wykonywanej pracy lub pełnionej funkcji wyniosła 3,40 ± 0,86 punktu w skali pięciostopniowej, natomiast średnia ocena stresu związanego z pracą lub nauką wyniosła 3,40 ± 0,81 punktu. Średnia ocena poczucia kontroli nad obciążeniem obowiązkami wyniosła 3,30 ± 0,84 punktu, a dostępności wystarczającej ilości czasu na ich wykonanie 2,87 ± 1,04 punktu. Średnia ocena chaotyczności środowiska pracy lub nauki wyniosła 3,13 ± 1,11 punktu, zgodności własnych wartości z wartościami

środowiska 3,57 ± 0,90 punktu, natomiast obciążenia dokumentacją i obowiązkami administracyjnymi 3,03 ± 0,96 punktu.

Ze względu na wykorzystanie jedynie wybranych i częściowo zaadaptowanych pozycji Mini-Z 2.0 nie obliczano zbiorczego wyniku całej skali, a wyniki poszczególnych pozycji analizowano opisowo.

3.4. Wykorzystanie i postrzeganie sztucznej inteligencji

Większość respondentów deklarowała znajomość narzędzi opartych na sztucznej inteligencji oraz ich sporadyczne lub regularne wykorzystywanie w nauce lub pracy. Pomimo znajomości i częstego korzystania z AI, żaden z ankietowanych nie otrzymał oficjalnego kursu z miejsca zatrudnienia jak posługiwać się deklarowanymi programami.

Ponad 90% badanych wskazało, że sztuczna inteligencja może przyczynić się do poprawy jakości opieki zdrowotnej oraz usprawnienia procesów diagnostycznych.



Ryc. 3 - rozkład odpowiedzi na pozycję dotyczącą subiektywnie postrzeganego wypalenia (n=30)

Jednocześnie część respondentów wyrażała obawy związane z wykorzystaniem AI w praktyce klinicznej. Najczęściej wskazywane problemy obejmowały:

- brak przejrzystości działania algorytmów,
- trudności w ocenie wiarygodności uzyskiwanych wyników,
- niejasny zakres odpowiedzialności za podejmowane decyzje kliniczne.

3.5. Potencjalny wpływ AI na postrzeganą jakość pracy i życia

86,7% respondentów wskazało, że zastosowanie sztucznej inteligencji może przyczynić się do ograniczenia obciążenia administracyjnego oraz zwiększenia ilości czasu przeznaczonego na kontakt z pacjentem, który jest znacząco redukowany przez konieczność prowadzenia dokumentacji.

56,7% badanych uważało, że wdrożenie sztucznej inteligencji w sektor ochrony zdrowia zredukowałoby występowanie błędów personelu medycznego, wynikających z przemęczenia.

Jednocześnie 56,7% badanych deklarowało, że wdrażanie nowych technologii może wiązać się ze wzrostem poziomu stresu, szczególnie w sytuacjach wymagających podejmowania decyzji przy wsparciu systemów o ograniczonej przejrzystości działania.

86,7% badanych uważało, że AI nie powinno zastępować człowieka, lecz skutecznie z nim współpracować w celu podwyższenia standardów opieki zdrowotnej. Z tym wiąże się również to, że tylko 30% respondentów deklarowało umiarkowany niepokój związany z konkurencją z AI o rynek pracy.

4. Dyskusja

Uzyskane wyniki wskazują, że implementacja systemów sztucznej inteligencji w medycynie jest zjawiskiem o charakterze wielowymiarowym. Obejmuje nie tylko aspekty technologiczne, ale również psychologiczne, organizacyjne oraz regulacyjne. Uzyskane wyniki sugerują, że postrzeganie AI w badanej grupie miało charakter ambiwalentny, co pozostaje spójne z obserwacjami prezentowanymi w piśmiennictwie.

Wyniki skal psychometrycznych wskazują, że badana grupa charakteryzowała się obciążeniem subiektywnie postrzeganym stresem. Wśród respondentów, dla których możliwe było obliczenie pełnego wyniku PSS-10, 76,9% uzyskało wartości mieszczące się w opisowym przedziale umiarkowanego poziomu stresu, a 23,1% w przedziale wysokiego poziomu stresu. Jednocześnie 37,0% respondentów uwzględnionych w analizie WHO-5 uzyskało wynik ≤50 punktów, wskazujący na obniżony dobrostan psychiczny. Wyniki te należy jednak interpretować ostrożnie ze względu na niewielką liczebność próby, dominację studentów kierunków medycznych oraz brak możliwości wnioskowania o zależności przyczynowej pomiędzy poziomem stresu lub dobrostanu a korzystaniem ze sztucznej inteligencji. Uzyskane dane opisują stan badanej grupy, lecz nie pozwalają stwierdzić, że obserwowane wartości były skutkiem wykorzystywania lub wdrażania AI.

Jednym z głównych wniosków wynikających z badania jest współwystępowanie wysokiego poziomu oczekiwań wobec sztucznej inteligencji oraz obaw związanych z jej wykorzystaniem. Z jednej strony respondenci wskazują na potencjał AI w zakresie poprawy efektywności w działaniu systemu ochrony zdrowia, szczególnie poprzez redukcję obciążeń administracyjnych [3,22,24] oraz wsparcie procesów diagnostycznych. Z drugiej strony kluczowe źródło niepokoju stanowi odpowiedzialność za decyzje kliniczne podejmowane przy wykorzystaniu systemów o ograniczonej przejrzystości działania [8].

Zrozumienie mechanizmów działania sztucznej inteligencji stanowi jeden z głównych czynników warunkujących poziom zaufania do tych systemów. Ograniczona transparentność modeli uczenia głębokiego może obniżać poczucie kontroli nad procesem terapeutycznym, a tym samym zwiększyć stres związany z podejmowaniem kluczowych decyzji u personelu. Czynnik decyzyjny jest znaczący w medycynie, gdyż ten sektor branżowy jest szczególnie narażony na konsekwencje błędów zawodowych: zarówno etycznych, jak i prawnych. W tym kontekście szczególnie cenny staje się rozwój przejrzystej sztucznej inteligencji (XAI) [8], która umożliwia częściowe odtworzenie procesu wyciągania wniosków przez algorytm. W interpretacji wyników znamienny pozostaje także potencjalny wpływ AI na funkcjonowanie poznawcze personelu medycznego. W literaturze sklasyfikowano kilka związanych z tą sferą zjawisk. Pierwszym z nich jest zjawisko automation bias, polegające na nadmiernym poleganiu na rekomendacjach systemów automatycznych, co może prowadzić do niewystarczającej krytycznej weryfikacji ich wskazań przez użytkownika [20].

Może to prowadzić do nadmiernej automatyzacji działania, które bazuje tylko na sztywnych schematach i zasadach, a w rezultacie dehumanizacji pacjenta postrzeganego jako "przypadek medyczny" [3,21]. Kolejnym opisanym zjawiskiem jest stopniowa utrata kompetencji wynikająca z ograniczenia ich praktycznego wykorzystania (deskilling) [7,21]. Chociaż niniejsze badanie nie obejmowało bezpośredniej oceny tych mechanizmów, deklarowane przez respondentów obawy dotyczące utraty autonomii zawodowej mogą wskazywać na ich potencjalne znaczenie w praktyce klinicznej.

Aspektem zasługującym na szczególną uwagę jest problem jakości danych wykorzystywanych przez systemy sztucznej inteligencji. Mechanizm określany jako „Garbage In, Garbage Out" [11,23] wskazuje, że skuteczność algorytmów jest bezpośrednio uzależniona od jakości danych wejściowych. Dostępne piśmiennictwo wskazuje, że brak standaryzacji dokumentacji medycznej oraz fragmentacja systemów informatycznych mogą ograniczać jakość i użyteczność danych wykorzystywanych przez systemy algorytmiczne [11,22,24]. Może to zwiększać obciążenie personelu związane

z koniecznością weryfikacji, porządkowania lub uzupełniania danych. Wskazuje to na konieczność dalszego rozwoju zintegrowanych systemów Elektronicznej Dokumentacji Medycznej.

Powyższe rozważania wskazują na konieczność opracowania spójnych ram regulacyjnych [4,12,13,14] dotyczących wykorzystania sztucznej inteligencji w medycynie. Jasne określenie zakresu odpowiedzialności oraz standardów bezpieczeństwa może przyczynić się do zwiększenia poziomu zaufania do nowych technologii oraz ułatwić ich implementację w praktyce klinicznej.

Należy również uwzględnić ograniczenia przeprowadzonego badania. Niewielka liczebność próby oraz jej struktura, w której dominowali studenci kierunków medycznych, ograniczają możliwość uogólnienia wyników. Ponadto przekrojowy charakter badania uniemożliwia ocenę zależności przyczynowo-skutkowych oraz zmian w czasie. W przyszłości wskazane byłoby przeprowadzenie badań na większych i bardziej zróżnicowanych populacjach oraz zastosowanie metod umożliwiających analizę długoterminowego wpływu AI na funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia.

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że potencjalny wpływ sztucznej inteligencji na funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia oraz dobrostan personelu medycznego ma charakter złożony i zależny od wielu czynników. Kluczowe znaczenie ma odpowiednie wdrażanie technologii, uwzględniające zarówno aspekty techniczne, jak i psychologiczne oraz organizacyjne.

5. Wnioski

1. W badanej grupie obserwowano znaczne obciążenie postrzeganym stresem oraz obniżony dobrostan u części respondentów; jednocześnie respondenci generalnie pozytywnie postrzegali potencjalne wykorzystanie sztucznej inteligencji w ochronie zdrowia. Uzyskane dane nie pozwalają jednak na określenie związku przyczynowego pomiędzy korzystaniem z AI a poziomem stresu lub dobrostanu.
2. Jedną z najczęściej oczekiwanych korzyści wynikających z zastosowania AI było ograniczenie obciążenia administracyjnego oraz zwiększenie ilości czasu możliwego do przeznaczenia na bezpośredni kontakt z pacjentem.
3. Do najważniejszych obaw respondentów należały ograniczona przejrzystość działania algorytmów, trudności w ocenie wiarygodności generowanych wyników oraz niejasny zakres odpowiedzialności za decyzje podejmowane przy wsparciu AI.

4. Wyniki badania oraz analiza piśmiennictwa wskazują na potencjalnie dwukierunkowy charakter oddziaływania AI: technologia może ograniczać niektóre źródła obciążenia, szczególnie administracyjnego, ale jednocześnie generować nowe źródła stresu związane z niepewnością, odpowiedzialnością, wiarygodnością wyników i koniecznością adaptacji do nowych narzędzi. Z tego względu istotne znaczenie ma model współpracy człowiek–AI, w którym system pełni funkcję wspierającą, a ostateczny nadzór pozostaje po stronie człowieka.
5. Ze względu na pilotażowy charakter badania, niewielką liczebność próby (n=30), dominację studentów kierunków medycznych oraz przekrojowy charakter badania uzyskane wyniki należy traktować jako wstępne i eksploracyjne; nie pozwalają one na formułowanie wniosków przyczynowych ani na ich generalizację na populację pracowników ochrony zdrowia.

Bibliografia

[1] McIsaac M, Buchan J, Abu-Agla A, Kawar R, Campbell J. Global Strategy on Human Resources for Health: Workforce 2030-A Five-Year Check-In. Hum Resour Health. 2024;22(1):68. doi:10.1186/s12960-024-00940-x.

[2] Schwab K. The Fourth Industrial Revolution. New York: Crown Business; 2017.

[3] Topol EJ. Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again. New York: Basic Books; 2019.

[4] Regulation (EU) 2024/1689 of the European Parliament and of the Council of 13 June 2024 laying down harmonised rules on artificial intelligence (Artificial Intelligence Act). OJ L 2024/1689, 12.7.2024.

[5] Minsky M. The Society of Mind. New York: Simon & Schuster; 1986.

[6] Maslach C, Leiter MP. Understanding the burnout experience: recent research and its implications for psychiatry. World Psychiatry. 2016;15(2):103–111. doi:10.1002/wps.20311.

[7] Budzyń K, Romańczyk M, Kitala D, Kołodziej P, Bugajski M, Adami HO, et al. Endoscopist deskilling risk after exposure to artificial intelligence in colonoscopy: a multicentre, observational study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(10):896–903. doi:10.1016/S2468-1253(25)00133-5.

[8] Guidotti R, Monreale A, Ruggieri S, Turini F, Giannotti F, Pedreschi D. A Survey of Methods for Explaining Black Box Models. ACM Comput Surv. 2018;51(5):93. doi:10.1145/3236009.

[9] Samek W, Müller KR. Towards Explainable Artificial Intelligence. In: Samek W, Montavon G, Vedaldi A, Hansen LK, Müller KR, editors. Explainable AI: Interpreting, Explaining and Visualizing Deep Learning. Cham: Springer; 2019. p. 5–22. doi:10.1007/978-3-030-28954-6_1.

[10] Krzystanek M. Cyfrowa transformacja psychiatrii i medycyny. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2023.

[11] Jensen PB, Jensen LJ, Brunak S. Mining electronic health records: towards better research applications and clinical care. Nat Rev Genet. 2012;13(6):395–405. doi:10.1038/nrg3208.

[12] IEEE Standards Association. IEEE Std 7000-2021: IEEE Standard Model Process for Addressing Ethical Concerns during System Design. Piscataway: IEEE; 2021. doi:10.1109/IEEESTD.2021.9536679.

[13] Kaniewski P, Kowacz K. Odpowiedzialność cywilna za szkody spowodowane funkcjonowaniem sztucznej inteligencji – uwagi de lege lata i de lege ferenda. Palestra. 2024;(11):15–30. doi:10.54383/0031-0344.2024.11.2.

[14] European Commission. High-Level Expert Group on Artificial Intelligence. Ethics Guidelines for Trustworthy AI. Brussels: European Commission; 2019.

[15] Nawrat Z. AI ID… The Day After, czyli o tym, co nam zrobi AI. W: Nawrat Z, Czuma P, Szeliga M, red. Medyczne zastosowania sztucznej inteligencji: Perspektywy, wyzwania i praktyczne rozwiązania. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2025. s. 71–118.

[16] Topol E. Preparing the healthcare workforce to deliver the digital future: The Topol Review. London: NHS Health Education England; 2019.

[17] Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. J Health Soc Behav. 1983;24(4):385–396. doi:10.2307/2136404.

[18] Topp CW, Østergaard SD, Søndergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. Psychother Psychosom. 2015;84(3):167–176. doi:10.1159/000376585.

[19] Linzer M, McLoughlin C, Poplau S, Goelz E, Brown R, Sinsky C; AMA-Hennepin Health System (HHS) Burnout Reduction Writing Team. The Mini Z Worklife and Burnout Reduction Instrument: Psychometrics and Clinical Implications. J Gen Intern Med. 2022;37(11):2876–2878. doi:10.1007/s11606-021-07278-3.

[20] Goddard K, Roudsari A, Wyatt JC. Automation bias: empirical results assessing influencing factors. Int J Med Inform. 2014;83(5):368–375. doi:10.1016/j.ijmedinf.2014.01.001.

[21] Susskind R, Susskind D. The Future of the Professions: How Technology Will Transform the Work of Human Experts. Oxford: Oxford University Press; 2015.

[22] Arndt BG, Beasley JW, Watkinson MD, Temte JL, Tuan WJ, Sinsky CA, Gilchrist VJ. Tethered to the EHR: Primary Care Physician Workload Assessment Using EHR Event Log Data and Time-Motion Observations. Ann Fam Med. 2017;15(5):419–426. doi:10.1370/afm.2121.

[23] Obermeyer Z, Powers B, Vogeli C, Mullainathan S. Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. Science. 2019;366(6464):447–453. doi:10.1126/science.aax2342.

[24] Shanafelt TD, Dyrbye LN, Sinsky C, Hasan O, Satele D, Sloan J, West CP. Relationship Between Clerical Burden and Characteristics of the Electronic Environment With Physician Burnout and Professional Satisfaction. Mayo Clin Proc. 2016;91(7):836–848. doi:10.1016/j.mayocp.2016.05.007.

SPOŁECZNY JETLAG A RYZYKO INSULINOOPORNOŚCI I NEURODEGENERACJI: MECHANIZMY PATOFIZJOLOGICZNE ORAZ POTENCJAŁ TERAPEUTYCZNY MOBILNEJ FOTOTERAPII

Szymon Pasionek, Emilia Podoba, Mateusz Paszek, Dominika Olborska, Olga Bondaruk

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

Abstrakt: Zjawisko społecznego jetlagu (ang. social jetlag; SJL), definiowane jako rozbieżność między biologicznym a społecznym czasem snu i czuwania, stanowi istotny, niezależny czynnik ryzyka zaburzeń metabolicznych oraz procesów neurodegeneracyjnych. Niniejszy rozdział przedstawia przegląd mechanizmów patofizjologicznych łączących chroniczną desynchronizację okołodobową z rozwojem obwodowej insulinooporności oraz potencjalną dysfunkcję układu glimfatycznego. Dostępne dane wskazują, że SJL oraz nocna ekspozycja na sztuczne światło (ang. artificial light at night; ALAN) sprzyjają zaburzeniom metabolicznym, w których istotną rolę odgrywa rozprzężenie osi melatonina–kortyzol. Z kolei w modelach przedklinicznych wykazano, że towarzyszący desynchronizacji deficyt snu wolnofalowego może upośledzać polaryzację akwaporyny-4 (AQP4), obniżając sprawność eliminacji neurotoksyn, w tym β-amyloidu, co stanowi proponowany mechanizm pośredniczący w patogenezie neurodegeneracji. W pracy omówiono również zróżnicowany wpływ weekendowego snu wyrównawczego (ang. weekend catch-up sleep; WCS), wskazując na odmienne skutki metaboliczne umiarkowanej kompensacji długu snu w porównaniu z nasilonym przesunięciem fazowym. Ponadto przedstawiono perspektywy zastosowania urządzeń ubieralnych (wearables) emitujących światło o długości fali ok. 480 nm, stymulujące komórki ipRGC. Poranna fototerapia stanowi obiecującą strategię wspomagającą resynchronizację rytmu dobowego oraz optymalizację architektury snu, co może wywierać korzystny wpływ na metabolizm i homeostazę ośrodkowego układu nerwowego, aczkolwiek potwierdzenie jej długoterminowej skuteczności wymaga dalszych badań klinicznych.

Słowa kluczowe: społeczny jetlag, insulinooporność, neurodegeneracja, układ glimfatyczny, fototerapia mobilna

Abstract: The phenomenon of social jetlag (SJL), defined as the discrepancy between biological and social sleep-wake timing, represents a significant, independent risk factor for metabolic disorders and neurodegenerative processes. This chapter provides an overview of the pathophysiological mechanisms linking chronic circadian desynchronization with the development of peripheral insulin resistance and potential glymphatic system dysfunction. Available data indicate that SJL and nocturnal exposure to artificial light at night (ALAN) promote metabolic dysregulation, in which the decoupling of the melatonin–cortisol axis plays a key role. Conversely, preclinical models have demonstrated that the slow-wave sleep deficit accompanying circadian misalignment can impair aquaporin-4 (AQP4) polarization, thereby reducing the efficiency of neurotoxin clearance, including β -amyloid, which constitutes a proposed mechanism mediating the pathogenesis of neurodegeneration. This work also discusses the diverse impact of weekend catch-up sleep (WCS), highlighting the distinct metabolic consequences of moderate sleep debt compensation compared to pronounced phase shifts. Furthermore, we present perspectives on the application of wearable devices (wearables) emitting light at a wavelength of approximately 480 nm to stimulate intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGC). Morning phototherapy represents a promising strategy to support circadian rhythm resynchronization and optimize sleep architecture, which may exert a beneficial effect on metabolism and central nervous system homeostasis, although confirming its long-term efficacy requires further clinical trials.

Keywords: social jetlag, insulin resistance, neurodegeneration, glymphatic system, mobile phototherapy

1. Wstęp

Współczesne społeczeństwo funkcjonuje w warunkach narastającego konfliktu między wewnętrznym zegarem biologicznym, a zewnętrznymi wymaganiami socjalno-ekonomicznymi. Zjawisko to, zdefiniowane jako społeczny jetlag (ang. social jetlag; SJL), opisuje rozbieżność czasu snu między dniami wolnymi a dniami pracy, wynikającą z konieczności adaptacji do sztywnych ram aktywności zawodowej lub edukacyjnej [1]. SJL stanowi nie tylko miarę niedostatecznej ilości snu, lecz jest przede wszystkim wskaźnikiem chronicznej desynchronizacji okołodobowej, która według danych epidemiologicznych dotyczy ponad połowy populacji aktywnej zawodowo oraz znacznego odsetka młodzieży i studentów [2,3]. Konsekwencje SJL wykraczają poza subiektywne poczucie zmęczenia. Chroniczna desynchronizacja fazowa wiąże się z zaburzeniami homeostazy metabolicznej, w tym podwyższeniem stężenia leptyny w surowicy oraz tendencją do nocnej hiperkortyzolemii [4]. Stan ten, w połączeniu z indukowaną sztucznym światłem nocnym (ang. artificial light at night; ALAN) supresją melatoniny, sprzyja złożonej dysregulacji neuroendokrynnej, stanowiącej niezależny czynnik ryzyka zaburzeń metabolicznych [5]. Ponadto, choć SJL ma charakter przewlekły, to dowodem na dynamikę indukowanych przez niego

zaburzeń są badania nad ostrym rozregulowaniem dobowym. Wykazano w nich, że krótkotrwała, kilkudniowa desynchronizacja fazowa sprzyja nasileniu ogólnoustrojowego stanu zapalnego o niskim natężeniu, który manifestuje się m.in. podwojeniem przyrostu stężenia białka hsCRP, oraz indukuje spadek wrażliwości na insulinę [6]. Udokumentowanym markerem wskazującym na towarzyszącą dysregulację glikemiczną, będącą następstwem obniżenia wrażliwości tkanek na insulinę, jest podwyższony poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [7]. Równolegle do zmian metabolicznych, desynchronizacja dobowej architektury snu stanowi przedmiot intensywnych badań w kontekście funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego. Prawidłowy rytm okołodobowy oraz fizjologiczna architektura snu warunkują optymalną wydajność układu glimfatycznego, systemu odpowiedzialnego za eliminację neurotoksycznych metabolitów z miąższu mózgu. O ile istotne mechanizmy tego oczyszczania, napędzanego fazą snu wolnofalowego (ang. slow-wave sleep; SWS), udokumentowano pierwotnie w modelach na gryzoniach, o tyle w wymiarze translacyjnym u ludzi proces ten odpowiada klinicznemu stadium N3 (najgłębszej fazie snu NREM), która charakteryzuje się dominacją wolnofalowej aktywności delta (1–4 Hz) w zapisie EEG [8]. W modelach przedklinicznych wykazano, że zaburzenie tego mechanizmu sprzyja akumulacji neurotoksycznych białek, takich jak β-amyloid oraz białko tau, co stanowi istotną przesłankę mechanistyczną łączącą przewlekłą dysfunkcję snu z ryzykiem zmian neurodegeneracyjnych [9]. W ramach poszukiwania potencjalnych interwencji uwaga współczesnej chronomedycyny kieruje się ku rozwiązaniom niefarmakologicznym. Jednym z badanych podejść jest poranna mobilna fototerapia, oparta na stymulacji samoistnie światłoczułych komórek zwojowych siatkówki (ang. intrinsically photosensitive retinal ganglion cells; ipRGC). Komórki te charakteryzują się wysoką wrażliwością na pasmo światła o długości fali ok. 480 nm [10], którego absorpcja za pośrednictwem szlaku siatkówkowo-podwzgórzowego (ang. retinohypothalamic tract; RHT) odgrywa istotną rolę w regulacji aktywności jądra nadskrzyżowaniowego (ang. suprachiasmatic nucleus; SCN) [11]. Nowoczesne technologie ubieralne (wearables), w tym okulary chronoterapeutyczne, aplikują to rozwiązanie poprzez integrację zaawansowanych emiterów LED, których technologia optymalizacji spektrum w rejonie 480 nm pozwala na precyzyjną kontrolę stężenia melatoniny [12]. W badaniach laboratoryjnych u osób poddanych ostrej deprywacji snu urządzenia te wykazały zdolność do redukcji senności oraz poprawy uwagi i koncentracji porównywalną ze stacjonarnymi lampami fototerapeutycznymi [13]. Odpowiednio zaplanowana poranna ekspozycja na to pasmo może ułatwiać przesunięcie fazy dobowej, co przekłada się na poprawę jakości snu nocnego oraz indukowanie pozytywnych zmian strukturalnych i funkcjonalnych w mózgu [14].

Niniejszy rozdział poświęcony jest analizie mechanizmów łączących SJL z ryzykiem zaburzeń metabolicznych i potencjalną dysfunkcją neuroklirensu oraz ocenie aktualnego stanu wiedzy na temat potencjału terapeutycznego mobilnej fototerapii.

2. Patofizjologia zjawiska społecznego jetlagu

2.1. Rola komórek ipRGC i melanopsyny w fotorecepcji okołodobowej

Złożona architektura ludzkiego układu okołodobowego opiera się na nieustannej synchronizacji z rytmem dobowym otoczenia, za co odpowiada SCN podwzgórza, stanowiące nadrzędny rozrusznik organizmu [15]. Przesyłanie informacji o luminancji środowiska z siatkówki do SCN nie opiera się jednak wyłącznie na klasycznym układzie pręcików i czopków tworzących obraz wzrokowy. Kluczową rolę odgrywają ipRGC. Komórki te wykorzystują unikalny fotopigment melanopsynę, która w sposób niezależny od percepcji wzrokowej rejestruje sygnały fotonowe i przekazuje je szlakiem RHT bezpośrednio do SCN [15,16]. Na poziomie synaptycznym transmisja ta zachodzi poprzez uwalnianie neuroprzekaźników pobudzających, takich jak kwas glutaminowy oraz polipeptyd aktywujący cyklazę adenylanową przysadki PACAP. Skutkuje to wewnątrzkomórkowym napływem jonów wapnia i aktywacją kaskad kinaz białkowych w neuronach SCN [16] Odpowiedź biologiczna układu okołodobowego wykazuje ścisłą zależność od precyzyjnych parametrów spektralnych bodźca świetlnego. Poszczególne zakresy widma światła krótkofalowego indukują odmienne odpowiedzi biologiczne organizmu. Badania doświadczalne in vitro wykazały, że ludzka melanopsyna tworzy funkcjonalny fotopigment, którego krzywa czułości osiąga maksimum (λ_{max}) przy długości fali 479 nm, co warunkuje optymalną aktywację wewnątrzkomórkowych kaskad sygnałowych z udziałem białek z rodziny $G_{q/11}$ oraz w mniejszym stopniu $G_{i/o}$ [10]. Komercyjne diody elektroluminescencyjne (LED) oraz ekrany urządzeń elektronicznych charakteryzują się emisją skupioną zazwyczaj w przedziale 450–470 nm, przy jednoczesnym deficycie promieniowania wokół 480 nm, odpowiadającego pasmu szczytowej wrażliwości układu melanopsynowego [12]. Pasmo 415–455 nm, emitowane powszechnie przez wspomniane ekrany, bywa w badaniach eksperymentalnych określane jako potencjalnie fototoksyczne, gdyż oprócz działania desynchronizującego może generować uszkodzenia oksydacyjne struktur siatkówki [17]. Stanowi to wyraźny kontrast dla fali o długości 480 nm, która wykazuje optymalne właściwości regulacyjne [18], wiążąc się z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa dla narządu wzroku w warunkach kontrolowanej ekspozycji [17]. ALAN stanowi istotny czynnik

zakłócający endogenny rytm okołodobowy organizmu. Odbierana przez ipRGC po zmroku stymulacja generuje impulsy, które poprzez RHT i wyrzut glutaminianu aktywują centralny rozrusznik SCN w fazie fizjologicznego spoczynku [16]. Ta nocna aktywacja SCN skutkuje wzmożonym uwalnianiem GABA, co prowadzi do synaptycznego zahamowania neuronów w obrębie jądra przykomorowego podwzgórza (ang. paraventricular nucleus; PVN). Blokada ta przerywa transmisję w zstępującym, polisynaptycznym szlaku biegnącym przez pień mózgu do ośrodków współczulnych rdzenia kręgowego, co skutkuje wygaszeniem stymulacji współczulnej docierającej ze zwoju szyjnego górnego (ang. superior cervical ganglion; SCG) i w konsekwencji supresją wydzielania melatoniny z szyszynki [19]. W połączeniu ze sztywnymi ramami czasowymi aktywności społecznej takimi jak praca czy edukacja, zjawisko to staje się istotnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi SJL [20]. Desynchronizacja ta rozpatrywana jest jako potencjalne podłoże zaburzeń neuroendokrynnych, które w dłuższej perspektywie mogą współwystępować z dysregulacją metaboliczną oraz rozwojem insulinooporności, stanowiąc przedmiot intensywnych badań w kontekście patogenezy zmian neurodegeneracyjnych [21,22].

2.2. Dwukierunkowe zaburzenia osi hormonalnych – rozprzęgnięcie szlaku melatoniny i kortyzolu

Zaburzenia czynności SCN pod wpływem ALAN powiązane są z kaskadowymi następstwami endokrynologicznymi, w tym z supresją syntezy melatoniny. Fizjologicznie, w warunkach braku stymulacji świetlnej, brak hamującej aktywności SCN pozwala na współczulną stymulację szyszynki i uruchomienie de novo syntezy oraz sekrecji tego neurohormonu. Melatonina pełni nie tylko funkcję chronobiologicznego induktora snu, ale jest również kluczowym, ogólnoustrojowym regulatorem procesów metabolicznych, w tym sekrecji insuliny i regulacji wrażliwości tkanek na glukozę za pośrednictwem receptorów błonowych MT1 i MT2 [16,19]. Ponadto, niezależnie od aktywacji receptorowej, ten lipofilny związek działa jako bezpośredni wewnątrzkomórkowy zmiatacz wolnych rodników, stanowiąc istotny element obrony antyoksydacyjnej organizmu [16]. Co istotne w kontekście powszechnej ekspozycji na ekrany urządzeń elektronicznych, do wywołania supresji melatoniny nie jest wymagany bodziec o skrajnie wysokim natężeniu. Już standardowe oświetlenie domowe lub poświata wyświetlaczy mogą stymulować szlak RHT do przesyłania sygnałów aktywujących SCN, hamując czynność szyszynki i sprzyjając rozprzężeniu rytmu dobowego [23]. W analizie patofizjologicznej należy wyraźnie rozróżnić dwa powiązane, lecz odrębne zjawiska. O ile ALAN stanowi nadrzędny, biofizyczny

czynnik hamujący wydzielanie melatoniny, o tyle SJL reprezentuje konflikt behawioralny, w którym wymogi społeczne wymuszają desynchronizację cyklu snu i aktywności względem endogennej fazy biologicznej [24]. Stan ten wiąże się ze wzmożoną aktywnością układu współczulnego oraz zmianami czynnościowymi w obrębie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (ang. hypothalamic-pituitary-adrenal axis; HPA). W patofizjologii SJL kluczową rolę odgrywa kumulowany w dni robocze chroniczny dług senny (ang. chronic sleep restriction; CSR). Podczas gdy ostra restrykcja snu objawia się przejściowym stłumieniem dobowego profilu hormonalnego, głównie spadkiem porannego poziomu kortyzolu i testosteronu oraz obniżeniem popołudniowej aktywności alfa-amylazy, a także nasiloną sennością, subiektywnym stresem i pogorszeniem uwagi [25], o tyle przewlekłe i cykliczne ograniczenie czasu snu w warunkach SJL może sprzyjać spłaszczeniu dobowej amplitudy kortyzolu. Zjawisko to zachodzi głównie poprzez patofizjologiczne podwyższenie dobowego stężenia minimalnego tego hormonu (tzw. nadiru, przypadającego fizjologicznie na początkową fazę snu nocnego), co wykazano w modelach matematycznych interakcji osi HPA z cyklem sen–czuwanie (badanie symulacyjne typu in silico) [26]. Współwystępowanie obniżonego stężenia melatoniny oraz przewlekłej dysregulacji osi HPA napędzanej przez CSR stanowi kluczowy, postulowany mechanizm sprzyjający obwodowej dysregulacji metabolicznej [16,21]. Utrzymujący się w nocy nadmiar kortyzolu stymuluje lipolizę w tkance tłuszczowej oraz promuje wątrobową glukoneogenezę w fazie fizjologicznego spoczynku. W świetle współczesnych modeli mechanistycznych sugeruje się, że niefizjologiczna ekspozycja tkanek obwodowych na wysokie stężenia glikokortykoidów w okresie nocnym może ograniczać ekspresję genów kaskady insulinowej, co w modelach translacyjnych wiąże się z postulowanym hamowaniem translokacji transporterów GLUT4 i potencjalnym rozwojem obwodowej insulinooporności [27,28]. Równolegle, desynchronizacja fazowa może niekorzystnie modyfikować architekturę snu poprzez redukcję fazy SWS [29]. Ponieważ głęboki sen odgrywa kluczową rolę w drenażu płynów mózgowych, w modelach doświadczalnych redukcja ta rozpatrywana jest jako czynnik ograniczający sprawność układu glimfatycznego w usuwaniu neurotoksycznych metabolitów, co stanowi pomost łączący przewlekłe zaburzenia metaboliczne z ryzykiem neurodegeneracji [8,29]. Należy jednak wyraźnie podkreślić, że przedstawione powiązania patofizjologiczne, choć poparte modelami mechanistycznymi i przedklinicznymi, mają na tym etapie charakter hipotez translacyjnych.

2.3. Przewlekła dysregulacja glikemii i rozwój insulinooporności

Sugeruje się, że następstwem złożonej dysregulacji neuroendokrynnej mogą być nie tylko przejściowe wahania metaboliczne, lecz powolne upośledzenie ogólnoustrojowej gospodarki węglowodanowej. Choć w warunkach fizjologicznych organizm wykazuje plastyczność metaboliczną, skutecznie kompensując epizodyczne wahania glikemii, doniesienia epidemiologiczne wskazują, że SJL wykazuje istotny związek z pogorszeniem kontroli metabolicznej [21]. Co istotne z punktu widzenia diagnostyki, wczesne etapy tej dysregulacji u osób zdrowych przebiegają często bez uchwytnego wzrostu stężenia glukozy na czczo. Badania przekrojowe wskazują, że SJL wykazuje istotną korelację ze spadkiem wrażliwości na insulinę oraz wyższym stężeniem insuliny na czczo, przy jednoczesnym braku zmian w glikemii na czczo [30]. W związku z tym, pojedyncze pomiary glikemii na czczo mogą okazać się niewystarczające w ocenie wczesnych zaburzeń homeostazy u osób z SJL. Warto jednak zaznaczyć, że w obserwacjach długofalowych u pacjentów z już istniejącymi obciążeniami metabolicznymi, SJL wiąże się z istotnym wzrostem glikemii na czczo w czasie [21]. W tym kontekście cennym markerem powiązanych zmian jest hemoglobina glikowana (HbA1c), odzwierciedlająca średnie stężenie glukozy we krwi z ostatnich trzech miesięcy. W badaniach przekrojowych populacji ogólnej, przy użyciu obiektywnych pomiarów aktygraficznych, wykazano niezależny związek podwyższonych wartości HbA1c z wyższym współczynnikiem zmienności czasu snu, będącym obiektywnym wskaźnikiem nieregularności rytmu snu i czuwania [31]. Na spójność tych obserwacji wskazują wyniki metaanaliz, sugerujące, że występowanie SJL wiąże się z wyższym stężeniem HbA1c w populacji ogólnej średnio o 0,42 punktu procentowego, choć wynik ten charakteryzuje się wysoką heterogenicznością analizowanych prób [7]. Biorąc pod uwagę wąskie ramy referencyjne w diagnostyce diabetologicznej, różnica o tej skali może mieć znaczenie rokownicze, stanowiąc potencjalny czynnik sprzyjający progresji w kierunku stanu przedcukrzycowego. Ponadto, jak wskazują prospektywne badania kohortowe, nocna ekspozycja na ALAN oraz modelowane zaburzenia amplitudy i fazy rytmu dobowego wykazują związek z wyższym ryzykiem rozwoju pełnoobjawowej cukrzycy typu 2 [32]. Niekorzystny wpływ SJL wynika w znacznej mierze z samej desynchronizacji fazowej. Przesunięcie punktu środkowego snu wykazuje związek ze wzrostem ryzyka zespołu metabolicznego, przy czym zależność ta jest modyfikowana przez czas trwania snu i ujawnia się szczególnie u osób deklarujących przesypianie zalecanej liczby godzin. Sugeruje się, że u osób doświadczających chronicznego niedoboru snu, sam deficyt ilościowy może indukować zaburzenia metaboliczne na tyle nasilone, że maskują one addytywny wpływ

nieregularności dobowej. W związku z tym niezależna szkodliwość SJL ujawnia się dopiero przy zachowaniu prawidłowego czasu trwania snu [33] Dodatkowo, jak wskazują kontrolowane badania interwencyjne, eksperymentalne zaburzenia rytmu dobowego oraz skracanie czasu snu obniżają wrażliwość tkanek obwodowych, predysponując do rozwoju insulinooporności [34]. Istotnym komponentem tego zjawiska są również chroniczne restrykcje snu w dni robocze, powszechnie towarzyszące SJL. Wyniki randomizowanego badania klinicznego wskazują, że przewlekły deficyt snu istotnie obniża systemową wrażliwość na insulinę u zdrowych kobiet, niezależnie od zmian w zawartości tkanki tłuszczowej [35]. W aspekcie mechanistycznym postuluje się, że ograniczenie snu stanowi dla ustroju stresor fizjologiczny, aktywujący oś HPA oraz układ współczulny. Może to prowadzić do zaburzeń dobowego profilu wydzielania kortyzolu i katecholamin oraz nasilenia lipolizy, w wyniku czego uwalniane w nadmiarze wolne kwasy tłuszczowe mogą obniżać wątrobową wrażliwość na insulinę oraz ograniczać obwodowy wychwyt glukozy przez mięśnie szkieletowe [34]. W ujęciu molekularnym postuluje się, że zaburzenia te mogą wiązać się z rozprzężeniem oscylatorów obwodowych m.in. w wątrobie i tkance tłuszczowej względem nadrzędnego rozrusznika w SCN. Dane z modeli przedklinicznych sugerują, że desynchronizacja okołodobowa może oddziaływać na szlaki metaboliczne bezpośrednio, a nie jedynie jako wtórne następstwo zmian masy ciała [27,36]. W kontekście przeciwdziałania tym zaburzeniom szczególną uwagę badaczy przyciąga zjawisko weekendowego snu wyrównawczego (ang. weekend catch-up sleep; WCS), którego ocena dostarcza jednak wysoce heterogennych wyników. Należy wyraźnie rozróżnić kontrolowane badania laboratoryjne od populacyjnych badań obserwacyjnych. W krótkoterminowych warunkach eksperymentalnych u zdrowych, młodych dorosłych, symulujących cykle restrykcji snu w dni robocze i odsypiania ad libitum w weekendy, wykazano, że sen wyrównawczy wywiera jedynie przejściowy efekt. Po powrocie do restrykcji snu nie zapobiega on spadkowi ogólnoustrojowej wrażliwości na insulinę, a w odniesieniu do metabolizmu wątrobowego i mięśniowego, może nasilać insulinooporność tkankową [37]. Z kolei wieloośrodkowe badania przekrojowe sugerują nieliniową zależność typu litery U między czasem trwania WCS a ryzykiem insulinooporności [38]. Wykazano, że umiarkowana kompensacja długu sennego, w granicach 0,7–1,0 godziny wiąże się ze statystycznie istotnym obniżeniem ryzyka rozwoju insulinooporności (zdefiniowanej na podstawie wskaźnika HOMA-IR) w populacji ogólnej [38]. Z kolei u pacjentów z cukrzycą przedział ten może ulec przesunięciu do 1–2 godzin, sprzyjając lepszej kontroli glikemii i obniżeniu poziomu HbA1c [5]. Zdefiniowane w ten sposób „okno adaptacyjne" może ułatwiać redukcję homeostatycznego długu sennego bez wywoływania głębokiej

desynchronizacji fazowej. Z kolei nadmierna kompensacja, przekraczająca 2 godziny (WCS ≥ 2 h), wiąże się z niekorzystnym profilem metabolicznym, w tym wzrostem wskaźnika METS-IR i dyslipidemią, co w ujęciu mechanistycznym przypisuje się potencjalnemu nasileniu wtórnego opóźnienia fazy okołodobowej, fragmentacji snu oraz obniżonej aktywności fizycznej w dni wolne [38]. W ujęciu ogólnoustrojowym przewlekła ekspozycja na zaburzenia rytmu i architektury snu może stanowić niezależny czynnik ryzyka schorzeń kardiometabolicznych [5]. Postuluje się, że schorzenia te poprzez indukcję ogólnoustrojowego stanu zapalnego o niskim natężeniu mogą zwiększać podatność na rozwój procesów neurodegeneracyjnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [22].

2.4. Dysfunkcja układu glimfatycznego – podłoże neurodegeneracji

Zmiany patofizjologiczne, których kaskadę zapoczątkowują ogólnoustrojowe zaburzenia metaboliczne, mogą zyskać charakter postępujący w warunkach niewydolności endogennych mechanizmów oczyszczania tkanki nerwowej. Istotną rolę w tym procesie odgrywa układ glimfatyczny, stanowiący wysoce wyspecjalizowaną sieć przestrzeni okołonaczyniowych. Jego działanie opiera się na dynamicznej wymianie płynu mózgowo-rdzeniowego z płynem śródmiąższowym, co umożliwia drenaż i eliminację neurotoksycznych produktów przemiany materii z przestrzeni zewnątrzkomórkowej (ang. extracellular space; ECS) miąższu mózgu, wzdłuż naczyń żylnych, a ostatecznie do oponowych naczyń limfatycznych i głębokich węzłów chłonnych szyi. Kluczowym kanałem wodnym warunkującym ten przepływ jest AQP4, zlokalizowana w wysokim zagęszczeniu na stopkach końcowych astrocytów otaczających naczynia krwionośne. Prawidłowa polaryzacja tych białek jest uważana za istotny czynnik wspierający sprawny transport płynów w przestrzeni okołonaczyniowej. W świetle danych przedklinicznych pozyskanych na modelach zwierzęcych, utrata fizjologicznej polaryzacji AQP4 wiąże się z istotnym spadkiem wydajności całego układu glimfatycznego. Zbieżność tych mechanizmów ze zjawiskami obserwowanymi u ludzi sugerują pośmiertne analizy neuropatologiczne mózgów pacjentów z chorobą Alzheimera, w których wykazano strukturalną dezorganizację i utratę okołonaczyniowej polaryzacji AQP4 na stopkach astrocytów. Na tej podstawie, w ramach współczesnych hipotez translacyjnych postuluje się, że zaburzenia te mogą prowadzić do lokalnego zastoju płynu śródmiąższowego i pułapkowania makrocząsteczek w ECS, podnosząc ich stężenie powyżej progu agregacji i sprzyjając procesom neurozwyrodnieniowym [8,29]. Należy jednak zaznaczyć, że drenaż molekularny nie jest procesem ciągłym i nie zachodzi z jednakową intensywnością

przez całą dobę. W świetle przedklinicznych badań doświadczalnych in vivo prowadzonych na modelach zwierzęcych, wydajność tego układu wykazuje ścisłą zależność od struktury snu, ze szczególnym uwzględnieniem fazy SWS NREM, będącej odpowiednikiem ludzkiego stadium N3. W stadium tym, charakteryzującym się zsynchronizowaną aktywnością neuronalną i dominacją fal delta w zapisie EEG, dochodzi do istotnego zwiększenia objętości ECS [8]. Zmiana ta prowadzi do spadku oporu hydrodynamicznego miąższu mózgu, co umożliwia przepływ płynów i transport makrocząsteczek. Translacyjne przełożenie tego zjawiska na organizm ludzki udowodniono w niedawnym, randomizowanym badaniu klinicznym o schemacie naprzemiennym. Wykazano w nim, że procesy aktywne podczas snu, a w szczególności redukcja oporu miąższowego mózgu sprzężona z obecnością fal delta w EEG odgrywają kluczową rolę we wspieraniu sprawnego drenażu oraz nocnego klirensu β-amyloidu i białka tau z mózgowia do osocza krwi obwodowej [39]. Zaburzenia architektury snu, przejawiające się jego fragmentacją, która w przedklinicznych modelach eksperymentalnych wiąże się m.in. z obniżeniem ekspresji białek zegarowych, depolaryzacją AQP4 oraz skróceniem stadium N3 i deficytem fal delta, mogą wpływać ograniczająco na sprawność tego mechanizmu [8], sprzyjając gromadzeniu się produktów przemiany materii w miąższu mózgowym. Zjawisko to sprzyja również retencji makrocząsteczek, takich jak β-amyloid czy białko tau, w strukturach nerwowych. Hipotezę tę potwierdzają badania kliniczne u ludzi, w których oceniano zarówno dynamikę transferu tych cząsteczek do układu krążenia obwodowego, jak i ich bezpośrednią akumulację w miąższu mózgu. Wykazano, że fizjologiczny sen wiąże się ze wzrostem porannego poziomu biomarkerów choroby Alzheimera w osoczu, co odzwierciedla sprawny, aktywny podczas snu drenaż glimfatyczny do krwi, podczas gdy ostra deprywacja snu znacząco ogranicza ten transfer [39]. Z kolei badania neuroobrazowe z wykorzystaniem PET u ludzi wskazują, że już pojedyncza noc ostrej deprywacji snu może prowadzić do wynoszącego ok. 5% wzrostu obciążenia β-amyloidem w strukturach szczególnie podatnych na neurodegenerację, konkretnie w prawym hipokampie oraz wzgórzu [40]. Istotnym elementem patofizjologii SJL jest wzorzec behawioralny związany z przesunięciem fazy snu, któremu w warunkach codziennych często towarzyszy narastanie długu sennego w dni robocze i próba jego kompensacji za pomocą WCS. Dane naukowe wskazują jednak, że z perspektywy neurobiologicznej mechanizm WCS może okazać się niewystarczający do pełnego przywrócenia homeostazy ustroju. Wyniki inwazyjnych badań neuroobrazowych in vivo prowadzonych w grupie pacjentów poddawanych diagnostyce krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego sugerują, że upośledzenie drenażu glimfatycznego po nocy bezsennej nie ulega natychmiastowej normalizacji nawet po nocy swobodnego snu

regeneracyjnego [41]. Na tej podstawie postuluje się, że chroniczne poleganie na nadmiernej strategii WCS przy jednoczesnym utrzymywaniu desynchronizacji fazowej w dni robocze, może sprzyjać stałej, długofalowej retencji neurotoksyn [29]. W związku z tym kluczem do potencjalnej ochrony metabolizmu i neuroklirensu może nie być bierna próba ilościowego nadrabiania snu w weekendy, lecz aktywne utrzymywanie higieny i resynchronizacja rytmu okołodobowego.

3. Innowacyjne interwencje chronoterapeutyczne

3.1. Modulacja szlaku siatkówkowo-podwzgórzowego i ewolucja mobilnej fototerapii

Ograniczenia w zakresie kompensacji długu sennego poprzez zjawisko WCS mogą wskazywać na potrzebę poszukiwania niefarmakologicznych interwencji chronomedycznych. Zamiast opierać się wyłącznie na behawioralnych próbach modyfikacji nawyków, uwaga badaczy koncentruje się na fizjologicznym źródle zaburzeń, jakim jest desynchronizacja centralnego rozrusznika w SCN. W chronobiologii za nadrzędnego zewnętrznego dawcę czasu powszechnie uznaje się światło, którego oddziaływanie opiera się na stymulacji; ipRGC [16]. Wpływ tej ścieżki fotostymulacji na układ nerwowy w warunkach niedoboru snu udokumentowano na różnych poziomach translacyjnych. W przedklinicznych badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że stymulacja ipRGC światłem o długości fali 480 nm stabilizuje dobowe oscylacje genów zegarowych oraz chroni przed wywołanymi deprywacją snu zaburzeniami stabilności genów stanu pluripotencji neuronalnych komórek macierzystych [18]. Z kolei w randomizowanym badaniu klinicznym o schemacie naprzemiennym u ludzi dowiedziono, że ekspozycja w ciągu dnia na światło wzbogacone w pasmo niebieskie skutecznie ogranicza indukowany restrykcją snu spadek poziomu porannego kortyzolu i testosteronu oraz stabilizuje parametry wykonawczej kontroli hamowania motorycznego [25]. W przeciwieństwie do klasycznych fotoreceptorów tworzących obraz wzrokowy, ipRGC wykorzystują melanopsynę, której biologiczne maksimum absorpcji u człowieka przypada na pasmo błękitu λ_{max} (479 nm), co uzasadnia wykorzystanie w protokołach chronobiologicznych wąskopasmowego światła o długości fali ok. 480 nm [11]. Istotnym elementem tej kaskady jest supresja wydzielania melatoniny przez szyszynkę, co stanowi dla organizmu kluczowy sygnał o trwającej fazie aktywności (dziennej). Hamowanie to zachodzi za pośrednictwem zstępującej drogi neuronalnej, łączącej SCN z PVN, a następnie poprzez jądro pośrednio-boczne rdzenia kręgowego SCG układu współczulnego [19]. Równolegle

poranna ekspozycja na światło bogate w pasmo niebieskie wykazuje udokumentowany potencjał stymulacji osi nadnerczowej, co może sprzyjać fizjologicznemu wzrostowi stężenia kortyzolu bezpośrednio po przebudzeniu, określanemu jako poranna odpowiedź kortyzolowa (ang. cortisol awakening response; CAR) [42,43]. W kontekście patofizjologii SJL istotne znaczenie ma fakt, że ten neuroendokrynny mechanizm regulacyjny zachowuje swoją reaktywność również w warunkach restrykcji snu, co w ujęciu aplikacyjnym może ułatwiać adaptację układu nerwowego do dobowych wymagań środowiskowych [43,44]. W konwencjonalnej chronoterapii przez dekady za standard postępowania powszechnie uznawano stacjonarne panele świetlne, emitujące szerokopasmowe światło o natężeniu rzędu 10 000 luksów [13,45]. Głównym ograniczeniem tej metody pozostaje jednak konieczność zachowania pozycji statycznej przez pacjenta podczas sesji, co w warunkach codziennych może istotnie ograniczać stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Odpowiedzią na to wyzwanie technologiczne i kliniczne stała się miniaturyzacja układów optycznych oraz rozwój mobilnych urządzeń ubieralnych, takich jak okulary do fototerapii (m.in. Luminette 3, Pegasi II, Propeaq, Ayo) [45], które poprzez selektywną emisję lub wzbogacenie spektralne w pasmo niebieskie, zoptymalizowane pod kątem stymulacji melanopsynowej, wykazują udokumentowaną skuteczność w regulacji stężenia melatoniny i resynchronizacji rytmów biologicznych [12,45]. Nowoczesne systemy mobilne wykorzystują zaawansowane rozwiązania inżynieryjne, w tym układy soczewek dyfrakcyjnych bądź zminiaturyzowane diody LED, co pozwala na precyzyjne skierowanie strumienia światła w paśmie 468–480 nm w stronę dolnej części siatkówki, niezależnie od ruchów głowy użytkownika. Geometria ta posiada istotne uzasadnienie użytkowe i fizjologiczne. W założeniach projektowych kierowanie wiązki pod kątem do dołu naśladuje naturalny kąt padania światła słonecznego, co umożliwia pacjentowi swobodne skupienie wzroku na wykonywanych czynnościach codziennych, a jednocześnie chroni go przed niepożądanym zjawiskiem olśnienia oraz fizycznym blokowaniem strumienia świetlnego przez łuki brwiowe [45,46]. Dodatkowo wybrane systemy oferują opcję integracji z dedykowanymi aplikacjami mobilnymi umożliwiającymi personalizację programów dobowych oraz bywają uzupełniane o okulary filtrujące krótkie długości fal w godzinach wieczornych, co ma na celu potencjalną ochronę fizjologicznego profilu wydzielania melatoniny [45]. Skuteczność takiego skojarzonego protokołu w warunkach klinicznych sugerują dane, zgodnie z którymi zastosowanie mobilnej fototerapii rano oraz filtracji błękitu wieczorem u pacjentów hospitalizowanych sprzyjało stabilizacji rytmu snu i czuwania oraz ograniczyło liczbę wybudzeń nocnych [46]. W ujęciu neurofizjologicznym ta redukcja fragmentacji snu może mieć kluczowe znaczenie dla konsolidacji SWS,

zaangażowanego w mechanizmy drenażu glimfatycznego i eliminacji neurotoksyn. W ten sposób poranna fototerapia okularami, poprzez synchronizację centralnego rozrusznika w SCN, wykazuje potencjał jako obiecujące, niefarmakologiczne narzędzie wspierające oczyszczanie mózgu oraz metaboliczną homeostazę u pacjentów z SJL. Z perspektywy przewlekłego stosowania chronoterapii w domu istotne znaczenie ma również bezpieczeństwo narządu wzroku. Podkreśla się bowiem, że o ile ekspozycja na wysokoenergetyczny błękit (400–460 nm) wiąże się z ryzykiem fotouszkodzenia siatkówki na drodze generowania reaktywnych form tlenu (ROS), o tyle stosowane w okularach pasmo 470–490 nm cechuje się znacznie wyższym profilem bezpieczeństwa fotobiologicznego [17]. Podsumowując, choć mobilna fototerapia jawi się jako bezpieczna metoda wspierania dobowej synchronizacji i architektury snu, postulowany sekwencyjny mechanizm, w którym stymulacja SCN prowadzi do konsolidacji snu głębokiego, co w konsekwencji ma usprawniać drenaż glimfatyczny oraz poprawiać insulinowrażliwość, reprezentuje obecnie obiecującą hipotezę translacyjną, która bezwzględnie wymaga weryfikacji u ludzi w długofalowych badaniach z randomizacją.

3.2. Podsumowanie

W świetle współczesnych badań chronobiologicznych SJL nie powinien być postrzegany wyłącznie jako behawioralny marker zmęczenia, lecz jako istotny, niezależny czynnik powiązany z dysregulacją metaboliczną oraz zmianami predysponującymi do rozwoju schorzeń kardiometabolicznych i neurodegeneracyjnych [27,33,36]. Analiza piśmiennictwa wskazuje na konieczność zniuansowanej oceny zjawiska WCS. Choć badania populacyjne sugerują obecność wąskiego okna adaptacyjnego, w którym umiarkowana kompensacja długu sennego (ok. 1 h) wiąże się z korzystniejszym profilem metabolicznym, o tyle nadmierne (≥ 2 h) lub wysoce nieregularne odsypianie koreluje ze wzrostem ryzyka kardiometabolicznego [38]. Z kolei badania eksperymentalne w warunkach laboratoryjnych dowodzą, że sen wyrównawczy wykazuje jedynie przejściowy efekt i nie zapobiega rozwojowi insulinooporności tkankowej po powrocie do restrykcji snu [37]. W wymiarze neurobiologicznym fragmentacja snu oraz redukcja fazy SWS mogą wpływać ograniczająco na fizjologiczną dynamikę układu glimfatycznego. Kliniczne badania neuroobrazowe u ludzi wskazują, że upośledzenie klirensu śródmiąższowego wywołane nawet pojedynczą nocą deprywacji snu nie ulega natychmiastowej i pełnej normalizacji po kolejnej nocy snu regeneracyjnego [41]. Obserwacje te, wsparte modelami przedklinicznymi dotyczącymi okołodobowej polaryzacji kanałów AQP4, sugerują, że

nieregularne wzorce snu i czuwania będące stałą cechą SJL mogą długofalowo ograniczać sprawność eliminacji neurotoksycznych makrocząsteczek, w tym β-amyloidu i białka tau [8,29,40]. Wobec tych ustaleń priorytetem prewencji chronomedycznej powinna być stabilizacja dobowego rytmu snu i czuwania oraz konsolidacja fazy SWS, a nie wyłącznie próby ilościowego wydłużania czasu spoczynku w dni wolne. W tym kontekście spersonalizowana, poranna fototerapia z wykorzystaniem mobilnych technologii ubieralnych emitujących światło w pasmie szczytowej czułości melanopsyny (ok. 470–480 nm) stanowi obiecujące narzędzie niefarmakologiczne [11,45]. Zastosowanie tego typu urządzeń wykazuje potencjał w indukcji przesunięcia fazy dobowej, optymalizację CAR oraz redukcję senności, wiążąc się z korzystnym profilem bezpieczeństwa fotobiologicznego tkanek oka oraz stwarzając szanse na wyższe przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w porównaniu z tradycyjnymi, stacjonarnymi panelami świetlnymi [17,42,43]. Należy jednak stanowczo podkreślić, że postulowana kaskada zależności, zakładająca, że poranna fototerapia poprzez resynchronizację fazy okołodobowej i konsolidację stadium SWS wspiera wydolność drenażu glimfatycznego, co w konsekwencji miałoby ograniczać podatność na procesy neurozwyrodnieniowe oraz insulinooporność reprezentuje obecnie hipotezę translacyjną opartą na modelach mechanistycznych i badaniach laboratoryjnych [22,29]. Ocena rzeczywistego, długoterminowego wpływu mobilnej fototerapii na parametry metaboliczne i prewencję chorób otępiennych wymaga weryfikacji w prospektywnych, wieloośrodkowych badaniach z randomizacją w populacjach pacjentów z grup wysokiego ryzyka [3,47].

Referencje

[1] Roenneberg T, Pilz LK, Zerbini G, Winnebeck EC. Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review. Biology (Basel). 2019;8(3):54. doi:10.3390/biology8030054

[2] Roenneberg T, Allebrandt KV, Merrow M, Vetter C. Social jetlag and obesity. Curr Biol. 2012;22(10):939-943. doi:10.1016/j.cub.2012.03.038

[3] Bouman EJ, Slebe R, Stenvers DJ, Elders PJM, Beulens JWJ, Rutters F. A randomized controlled trial to assess if changing sleep timing can improve glucose metabolism in people with prediabetes and type 2 diabetes. Trials. 2024;25(1):474. doi:10.1186/s13063-024-08329-w

[4] Arab A, Karimi E, Garaulet M, Scheer FAJL. Social jetlag and obesity: A systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2024;25(3):e13664. doi:10.1111/obr.13664

[5] Brzoza K, Matusiak F, Kociński M, Iglewski P, Pietrasz M, Komarczewska A. Social Jetlag as an Independent Risk Factor for Cardiometabolic Diseases: The Role of Circadian Rhythm Irregularity. Quality in Sport. 2026;51:68214-68214. doi:10.12775/QS.2026.51.68214

[6] Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. Diabetes. 2014;63(6):1860-1869. doi:10.2337/db13-1546

[7] Bouman EJ, Beulens JWJ, Groeneveld L, et al. The association between social jetlag and parameters of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Sleep Res. 2023;32(3):e13770. doi:10.1111/jsr.13770

[8] Mi F, Li H, Pan D, Yu C. Effect of organismal rhythmic activity on Aβ clearance by the glymphatic system. Eur J Med Res. 2025;31(1):70. doi:10.1186/s40001-025-03646-5

[9] Zhao D, Wang J, Zhu Y, et al. Targeting the glymphatic system: Aβ accumulation and phototherapy strategies across different stages of Alzheimer's disease. Transl Neurodegener. 2025;14(1):49. doi:10.1186/s40035-025-00510-8

[10] Bailes HJ, Lucas RJ. Human melanopsin forms a pigment maximally sensitive to blue light (λmax ≈ 479 nm) supporting activation of G(q/11) and G(i/o) signalling cascades. Proc Biol Sci. 2013;280(1759):20122987. doi:10.1098/rspb.2012.2987

[11] Lucas RJ, Peirson S, Berson DM, et al. Measuring and using light in the melanopsin age. Trends Neurosci. 2014;37(1):1-9. doi:10.1016/j.tins.2013.10.004

[12] Eo YJ, Choi S woo, Kim C, et al. Development and Verification of a 480 nm Blue Light Enhanced/Reduced Human-Centric LED for Light-Induced Melatonin Concentration Control. ACS Omega. 2023;8(48):45547-45556. doi:10.1021/acsomega.3c05620

[13] Comtet H, Geoffroy PA, Kobayashi Frisk M, et al. Light therapy with boxes or glasses to counteract effects of acute sleep deprivation. Sci Rep. 2019;9(1):18073. doi:10.1038/s41598-019-54311-x

[14] Raikes AC, Dailey NS, Forbeck B, Alkozei A, Killgore WDS. Daily Morning Blue Light Therapy for Post-mTBI Sleep Disruption: Effects on Brain Structure and Function. Front Neurol. 2021;12:625431. doi:10.3389/fneur.2021.625431

[15] Killgore WDS, Vanuk JR, Shane BR, Weber M, Bajaj S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of blue wavelength light exposure on sleep and recovery of brain structure, function, and cognition following mild traumatic brain injury. Neurobiol Dis. 2020;134:104679. doi:10.1016/j.nbd.2019.104679

[16] Dobrovinskaya O, Alamilla J, Olivas-Aguirre M. Impact of Modern Lifestyle on Circadian Health and Its Contribution to Adipogenesis and Cancer Risk. Cancers (Basel). 2024;16(21):3706. doi:10.3390/cancers16213706

[17] Tosini G, Ferguson I, Tsubota K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. Mol Vis. 2016;22:61-72.

[18] Bu Z, Li X, Shi J, et al. ipRGCs Sensitive Blue Light Exposure Promotes the Robustness of Circadian and Neural Stem Cells in Sleep Deprived Conditions. Stem Cells Int. 2025;2025:8828183. doi:10.1155/sci/8828183

[19] Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. Nutrients. 2021;13(10):3480. doi:10.3390/nu13103480

[20] Bodur M, Baspinar B, Özçelik AÖ. A cross-sectional evaluation of the relationship between social jetlag and diet quality. Chronobiology International. 2021;38(11):1557-1568. doi:10.1080/07420528.2021.1935990

[21] Mota MC, Silva CM, Balieiro LCT, et al. Social Jetlag Is Associated With Impaired Metabolic Control During a 1-Year Follow-Up. Front Physiol. 2021;12:702769. doi:10.3389/fphys.2021.702769

[22] Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, Kalinderi K, Papamitsou T, Papaliagkas V. Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. Int J Mol Sci. 2022;23(5):2687. doi:10.3390/ijms23052687

[23] Rahman SA, Wright KP, Lockley SW, Czeisler CA, Gronfier C. Characterizing the temporal Dynamics of Melatonin and Cortisol Changes in Response to Nocturnal Light Exposure. Sci Rep. 2019;9(1):19720. doi:10.1038/s41598-019-54806-7

[24] Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social jetlag: Misalignment of biological and social time. Chronobiology International. 2006;23(1-2):497-509. doi:10.1080/07420520500545979

[25] Faraut B, Andrillon T, Drogou C, et al. Daytime Exposure to Blue-Enriched Light Counters the Effects of Sleep Restriction on Cortisol, Testosterone, Alpha-Amylase and Executive Processes. Front Neurosci. 2019;13:1366. doi:10.3389/fnins.2019.01366

[26] Rao R, Somvanshi P, Klerman EB, Marmar C, Doyle FJ. Modeling the Influence of Chronic Sleep Restriction on Cortisol Circadian Rhythms, with Implications for Metabolic Disorders. Metabolites. 2021;11(8):483. doi:10.3390/metabo11080483

[27] Catalano F, De Vito F, Cassano V, Fiorentino TV, Sciacqua A, Hribal ML. Circadian Clock Desynchronization and Insulin Resistance. Int J Environ Res Public Health. 2022;20(1):29. doi:10.3390/ijerph20010029

[28] Parameswaran G, Ray DW. Sleep, circadian rhythms, and type 2 diabetes mellitus. Clin Endocrinol (Oxf). 2022;96(1):12-20. doi:10.1111/cen.14607

[29] Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. Science. 2020;370(6512):50-56. doi:10.1126/science.abb8739

[30] Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Social Jetlag, Chronotype, and Cardiometabolic Risk. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(12):4612-4620. doi:10.1210/jc.2015-2923

[31] Aguayo GA, Pastore J, Backes A, et al. Objective and subjective sleep measures are associated with HbA1c and insulin sensitivity in the general population: Findings from the ORISCAV-LUX-2 study. Diabetes Metab. 2022;48(1):101263. doi:10.1016/j.diabet.2021.101263

[32] Windred DP, Burns AC, Rutter MK, et al. Personal light exposure patterns and incidence of type 2 diabetes: analysis of 13 million hours of light sensor data and 670,000 person-years of prospective observation. The Lancet Regional Health – Europe. 2024;42. doi:10.1016/j.lanepe.2024.100943

[33] Sabbagh MIR, de Oliveira T, Souza DR de O, et al. Social jetlag, sleep, and metabolic syndrome in adults: insights of circadian misalignment from NHANES 2017-2020. Sleep Science Practice. 2025;9(1):35. doi:10.1186/s41606-025-00158-3

[34] Sondrup N, Termannsen AD, Eriksen JN, et al. Effects of sleep manipulation on markers of insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sleep Med Rev. 2022;62:101594. doi:10.1016/j.smrv.2022.101594

[35] Zuraikat FM, Laferrère B, Cheng B, et al. Chronic Insufficient Sleep in Women Impairs Insulin Sensitivity Independent of Adiposity Changes: Results of a Randomized Trial. Diabetes Care. 2024;47(1):117-125. doi:10.2337/dc23-1156

[36] Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(2):75-89. doi:10.1038/s41574-018-0122-1

[37] Depner CM, Melanson EL, Eckel RH, et al. Ad libitum Weekend Recovery Sleep Fails to Prevent Metabolic Dysregulation during a Repeating Pattern of Insufficient Sleep and Weekend Recovery Sleep. Curr Biol. 2019;29(6):957-967.e4. doi:10.1016/j.cub.2019.01.069

[38] Liu X, Chu A, Ding X. Investigating the associations between weekend catch-up sleep and insulin resistance: NHANES cross-sectional study. BMC Med. 2025;23:311. doi:10.1186/s12916-025-04154-3

[39] Dagum P, Elbert DL, Giovangrandi L, et al. The glymphatic system clears amyloid beta and tau from brain to plasma in humans. Nat Commun. 2026;17(1):715. doi:10.1038/s41467-026-68374-8

[40] Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, et al. β-Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(17):4483-4488. doi:10.1073/pnas.1721694115

[41] Eide PK, Vinje V, Pripp AH, Mardal KA, Ringstad G. Sleep deprivation impairs molecular clearance from the human brain. Brain. 2021;144(3):863-874. doi:10.1093/brain/awaa443

[42] Petrowski K, Bührer S, Albus C, Schmalbach B. Increase in cortisol concentration due to standardized bright and blue light exposure on saliva cortisol in the morning following sleep laboratory. Stress. 2021;24(3):331-337. doi:10.1080/10253890.2020.1803265

[43] Figueiro MG, Rea MS. Short-Wavelength Light Enhances Cortisol Awakening Response in Sleep-Restricted Adolescents. Int J Endocrinol. 2012;2012:301935. doi:10.1155/2012/301935

[44] Popczyk M, Świątecka M, Przybyłowska A, et al. The Impact of Blue Light Exposure on Cortisol Secretion and Psychophysiological Readiness in Sport. Quality in Sport. 2026;52:68902-68902. doi:10.12775/QS.2026.52.68902

[45] Lee J, Lee J, Kim SJ. Current and Future Perspectives on Light Therapy Using Wearable Devices. Chronobiol Med. 2021;3(3):92-96. doi:10.33069/cim.2021.0019

[46] Formentin C, Carraro S, Turco M, Zarantonello L, Angeli P, Montagnese S. Effect of Morning Light Glasses and Night Short-Wavelength Filter Glasses on Sleep-Wake Rhythmicity in Medical Inpatients. Front Physiol. 2020;11:5. doi:10.3389/fphys.2020.00005

[47] Bouman EJ, Beulens JWJ, den Braver NR, et al. Social jet lag and (changes in) glycemic and metabolic control in people with type 2 diabetes. Obesity (Silver Spring). 2023;31(4):945-954. doi:10.1002/oby.23730

NEUROMODULACJA JAKO INNOWACYJNY KIERUNEK LECZENIA ADHD – AKTUALNY STAN BADAŃ I PERSPEKTYWY KLINICZNE

Aleksandra Borowska, Michalina Wołkowska, Michał Bartnik

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

Abstrakt: Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) należy do najczęstszych zaburzeń neurorozwojowych u dzieci i dorosłych. Pomimo skuteczności standardowej farmakoterapii u wielu pacjentów obserwuje się ograniczoną odpowiedź na leczenie lub występowanie działań niepożądanych, co skłania do poszukiwania nowych, alternatywnych strategii terapeutycznych. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego zastosowania metod neuromodulacyjnych jako innowacyjnego podejścia w terapii ADHD oraz ocena ich potencjalnej roli w praktyce klinicznej. Opracowanie ma charakter przeglądu, opartego na wyszukiwaniu w bazie PubMed/MEDLINE, łączącym hasła dotyczące ADHD z nazwami technik neuromodulacji; uwzględniono 33 prace anglojęzyczne z lat 2011-2026, w tym randomizowane badania z kontrolą pozorowaną, przeglądy systematyczne i metaanalizy. W pracy omówiono podstawy neuromodulacji, a następnie przedstawiono główne metody neuromodulacji badane w kontekście ADHD, takie jak przezczaszkowa stymulacja prądem stałym (tDCS), przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) oraz stymulacja nerwu trójdzielnego (TNS), z podziałem na techniki ośrodkowe i obwodowe. Wyniki analizowanych badań wskazują, że nieinwazyjna stymulacja może prowadzić do poprawy w zakresie uwagi, kontroli impulsów oraz funkcji wykonawczych u pacjentów z ADHD. Jednocześnie podkreśla się, że skuteczność neuromodulacji jest zróżnicowana, a dostępne dane wciąż pozostają ograniczone. Przeprowadzona analiza wskazuje, że neuromodulacja pozostaje w ADHD podejściem o charakterze w większości eksperymentalnym, badanym jako potencjalne uzupełnienie farmakoterapii lub opcja dla pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia farmakologicznego. Konieczne są jednak dalsze badania, szczególnie w populacji dorosłych oraz standaryzacja protokołów terapeutycznych w celu określenia optymalnych parametrów stymulacji i długoterminowej skuteczności tych metod.

Słowa kluczowe: ADHD, neuromodulacja, TNS, TMS, tDCS

Abstract: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common neurodevelopmental disorders affecting both children and adults. Despite the effectiveness of standard pharmacotherapy, a substantial proportion of patients exhibit a limited response to treatment or experience adverse effects, which has prompted the search for new, alternative therapeutic strategies. The aim of this chapter is to present the current state of knowledge regarding the use of neuromodulation methods as an innovative approach in the treatment of ADHD, as well as to evaluate their potential role in clinical practice. This review is based on a PubMed/MEDLINE search combining terms for ADHD with the names of individual neuromodulation techniques; 33 English-language publications from 2011-2026 were included, comprising randomized sham-controlled trials, systematic reviews and meta-analyses. The paper discusses the fundamentals of neuromodulation, followed by an overview of the main neuromodulation techniques studied in the context of ADHD, including transcranial direct current stimulation (tDCS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and trigeminal nerve stimulation (TNS), with a distinction between central and peripheral approaches. The results of the analyzed studies suggest that non-invasive stimulation may lead to improvements in attention, impulse control and executive functions in patients with ADHD. At the same time it is emphasized that the effectiveness of neuromodulation remains variable and the available evidence is still limited. The conducted analysis indicates that neuromodulation remains a largely experimental approach in ADHD, investigated as a potential adjunct to pharmacological treatment or as an option for patients with contraindications to pharmacotherapy. However, further research is required, especially in adult populations, along with the standardization of stimulation protocols to determine optimal parameters and long-term efficacy of these methods.

Keywords: ADHD, neuromodulation, TNS, TMS, tDCS

1. Wprowadzenie

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń neurorozwojowych dotyczących zarówno populacji dziecięcej, jak i osób dorosłych, charakteryzujący się brakiem uwagi, nadpobudliwością ruchową i impulsywnością. U osób dorosłych częściej występuje sama nieuważność niż impulsywność i nadmierna aktywność ruchowa. W ostatnich latach znacząco wzrosła liczba zdiagnozowanych przypadków ADHD, co wiąże się również z dyskusją dotyczącą tematu nadmiernego diagnozowania. Wskazuje się kilka czynników etiologicznych ADHD, takich jak czynniki neurobiologiczne i środowiskowe, jednak badania wskazują na zdecydowanie dominującą rolę czynnika genetycznego w powstawaniu choroby [1-3].

W diagnostyce ADHD istotne są dwa główne systemy klasyfikacyjne - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Classification of Diseases*, ICD-11), będąca oficjalną klasyfikacją opracowaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), oraz klasyfikacja Diagnostic

and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), opublikowana przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne. ADHD jest zdefiniowane przez oba systemy jako zaburzenie neurorozwojowe z objawami nieuwagi i/lub nadpobudliwości oraz impulsywności. Różnice jednak leżą w szczegółach diagnostycznych, takich jak ilość wymaganych do postawienia diagnozy objawów, czy ich kategoryzacja [4].

Według klasyfikacji DSM-5 liczba wymaganych objawów diagnostycznych jest mniejsza u dorosłych niż u dzieci, chociaż kryteria te obejmują w większości te same symptomy u obu grup wiekowych. Literatura podaje, że obraz kliniczny ADHD jest różny w tych grupach. Podczas gdy u dzieci dominuje nadruchliwość, u dorosłych pacjentów przyjmuje ona raczej postać wewnętrznego niepokoju i uczucia ciągłego pobudzenia [5].

Najpowszechniejszą i najskuteczniejszą metodą leczenia ADHD jest farmakoterapia lekami psychostymulującymi, które zwiększają poziom katecholamin w mózgu. Odpowiedź na leczenie obserwuje się u około 70% pacjentów. Leczenie drugiego rzutu opiera się na preparatach blokujących transporter lub receptory noradrenaliny, które również podnoszą poziom katecholamin. Należy jednak pamiętać, że leki stymulujące wiążą się często z występowaniem działań niepożądanych, które obejmują m.in. zaburzenia snu, drażliwość, nudności, wymioty, a także zahamowanie wzrostu. Dodatkowo nie u wszystkich pacjentów odnotowuje się odpowiedź na leczenie [6]. W związku z tym, w ostatnich latach zaczęto poszukiwanie alternatywnych metod terapeutycznych, wśród których szczególne miejsce zajmuje neuromodulacja.

2. Neuromodulacja

Neuromodulacja jest pojęciem odnoszącym się do procesów polegających na modulowaniu aktywności nerwowej za pomocą celowo aplikowanych bodźców elektrycznych lub chemicznych, działających na określone struktury układu nerwowego. Wśród stosowanych metod wyróżnia się techniki inwazyjne, takie jak głęboka stymulacja mózgu (DBS), ale także mniej inwazyjne obejmujące stymulację nerwów obwodowych oraz nieinwazyjne techniki stymulacji mózgu (NIBS), do których zalicza się przezczaszkową stymulację magnetyczną (TMS), przezczaszkową stymulację prądem stałym (tDCS) oraz przezskórną stymulację elektryczną nerwów (TENS) [7].

Układ nerwowy człowieka, w odpowiedzi na bodźce, zdolny jest do zmian strukturalnych i funkcjonalnych, co określane jest jako neuroplastyczność. Wspólnym mianem technik neuromodulacyjnych, pomimo ich odmiennego mechanizmu działania, jest indukcja procesów neuroplastycznych. Procesy te obejmują zarówno

plastyczność synaptyczną, jak i plastyczność w obrębie kanałów jonowych. Oba procesy prowadzą do modyfikacji pobudliwości neuronów. Bodźce mogą zmieniać stan elektryczny pojedynczych neuronów, wpływać na aktywność neuroprzekaźników, modyfikować funkcjonowanie obwodów nerwowych i wreszcie prowadzić do zmian w odczuwaniu bólu i funkcjonowania organizmu [8].

Neuromodulacja staje się coraz częściej przedmiotem zainteresowania współczesnej medycyny ze względu na skuteczność modyfikacji patologicznie zmienionej aktywności układu nerwowego w celu uzyskania efektu terapeutycznego. Obserwowane są obiecujące wyniki w leczeniu wielu zaburzeń neurologicznych i schorzeń psychiatrycznych. Neuromodulacja stosowana jest w leczeniu między innymi choroby Parkinsona, dystonii, drżeń samoistnych, epilepsji, przewlekłego bólu, urazu rdzenia kręgowego, depresji, czy zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych [9]. Efekty leczenia nie są w pełni do przewidzenia, jako że zależą od wielu czynników, takich jak wiek, płeć, czynniki genetyczne i psychologiczne [8].

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie wykorzystaniem neuromodulacji w leczeniu ADHD u dzieci i osób dorosłych. Neurobiologiczne podłoże ADHD wiąże się z funkcjonowaniem wielu obszarów mózgu. Wśród nich istotna jest sieć czołowo-ciemieniowa (ang. *frontoparietal network*, FPN), obejmująca grzbietowo-przednią część zakrętu obręczy (daMCC), grzbietowo-boczną korę przedczołową (dlPFC), brzuszno-boczną korę przedczołową (VLPFC) oraz korę ciemieniową. Badania podkreślają szczególne znaczenie kory przedczołowej, która jest odpowiedzialna za kluczowe funkcje poznawcze, w tym kontrolę uwagi, hamowanie reakcji oraz planowanie - procesy zaburzone w ADHD. Zakłada się, że modulacja aktywności tej okolicy mózgu za pomocą stymulacji elektrycznej lub magnetycznej może potencjalnie wpływać na złagodzenie objawów ADHD [10].

Dostępne badania nad tDCS, TMS i TNS w ADHD przynoszą niejednorodne wyniki - obok doniesień o redukcji objawów publikowane są także badania negatywne [11].

W niniejszej pracy przedstawiono przegląd skuteczności poszczególnych metod neuromodulacyjnych w leczeniu ADHD. Przyjęto ich klasyfikację opartą na lokalizacji miejsca aplikacji bodźca (umieszczeniu elektrod), a nie wyłącznie miejscu jego działania. W jej ramach wyróżniono techniki ośrodkowe - tDCS oraz TMS, bezpośrednio oddziałujące na struktury mózgowia oraz techniki obwodowe - TNS, które poprzez stymulację nerwów czaszkowych - stanowiących obwodowe wejście do systemów centralnych - pośrednio modulują aktywność ośrodkowego układu nerwowego [11].

Opracowanie ma charakter przeglądu. Piśmiennictwo wyszukano w bazie PubMed/MEDLINE, łącząc hasła „ADHD" i „attention deficit hyperactivity disorder" z nazwami technik neuromodulacji. Uwzględniono 33 prace anglojęzyczne z lat 2011–2026. Przy ocenie skuteczności pierwszeństwo dawano randomizowanym badaniom z kontrolą pozorowaną oraz przeglądom systematycznym i metaanalizom, natomiast prace przeglądowe wykorzystano do omówienia podstaw teoretycznych, mechanizmów działania i anatomii.

3. Neuromodulacja ośrodkowa

3.1. tDCS

3.1.1. Charakterystyka tDCS i zastosowanie

Przezczaszkowa stymulacja prądem stałym (ang. *transcranial direct current stimulation*, tDCS) w ostatnich latach zyskała na popularności jako nieinwazyjna metoda modulowania pobudliwości kory mózgowej [9]. Jest to metoda stymulacji mózgu, która polega na aplikowaniu słabego prądu, zwykle o natężeniu mieszczącym się w zakresie od 1 do 2 mA, przez skórę głowy przy użyciu co najmniej dwóch elektrod - anody i katody. Niskie koszty, mobilność urządzeń oraz korzystny profil tolerancji sprawiają, że tDCS jest jedną z najczęściej badanych technik neuromodulacji [12]. Co istotne, umożliwia ona odwracalną modulację aktywności określonych obszarów mózgu, w przeciwieństwie do innych metod leczenia, gdzie efekty mogą być nieodwracalne [13]. tDCS jest obecnie metodą wdrażaną do leczenia schizofrenii, uzależnień, czy depresji [9]. W ostatniej dekadzie tDCS zyskała również istotne znaczenie jako potencjalna metoda w leczeniu ADHD. Według badań, zastosowanie tDCS w obrębie grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (dlPFC), która odgrywa kluczową rolę w procesach kontroli poznawczej, może w konsekwencji prowadzić do poprawy kontroli impulsów u pacjentów z ADHD [14].

3.1.2. Mechanizm działania i technika stymulacji

Podczas tDCS prąd przepływa przez korę mózgową od katody do anody, co wywołuje podprogowe, lecz długotrwałe zmiany w aktywności i pobudliwości neuronów. Efekt ten jest zależny m.in. od typu komórek, a także ich orientacji względem pola elektrycznego. Przykładowo, na neurony piramidowe stymulacja anodowa zwykle działa pobudzająco, natomiast stymulacja katodowa - hamująco. Modulacja

pobudliwości może prowadzić również do zmian plastyczności synaptycznej, utrzymujących się nawet przez kilka dni po zakończeniu stymulacji, co związane jest m.in z modyfikacją efektywności receptorów NMDA [9].

W badaniach z udziałem osób zdrowych obserwowano przejściowe zmiany zachowania, przyspieszenie uczenia się oraz poprawę efektywności wykonywania zadań. Stymulacja anodowa może poprawiać rozpoznawanie ekspresji twarzy i hamować agresywne reakcje. W obrębie dlPFC opisywano natomiast jej korzystny wpływ na uczenie motoryczne i modulowanie funkcji pamięci roboczej [13]. Badania wskazują, że stymulacja anodowa zwiększa pobudliwość korową, natomiast katodowa zwykle ją zmniejsza, choć w ostatnich latach wykazano również jej efekt pobudzający w obrębie kory ruchowej i innych obszarów mózgu [15].

Literatura nie podaje żadnego konkretnego, ujednoliconego protokołu stymulacji tDCS, jednak najczęściej stosuje się natężenie prądu w zakresie 1-2 mA, przy czasie trwania do 30 minut pojedynczej sesji [16].

W patofizjologii ADHD istotną rolę odgrywają zaburzenia funkcji wykonawczych, które są związane z obniżoną aktywnością dlPFC i nadmierną aktywnością niektórych struktur podkorowych [15]. W badaniach obserwowano, że już pojedyncza sesja tDCS ukierunkowana na dlPFC wiązała się z poprawą zdolności planowania, kontroli hamowania i efektywności przetwarzania neuronalnego [14].

3.1.3. tDCS w ADHD

Jednym z najważniejszych badań w grupie dorosłych z ADHD jest badanie TUNED, które zostało przeprowadzone w 2022 roku. Jego celem była ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania tDCS w warunkach domowych u dorosłych pacjentów z ADHD, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu terapii na objawy nieuwagi, dominujące w tej grupie wiekowej pacjentów. W badaniu wzięły udział 64 osoby dorosłe w wieku 18 - 60 lat z ADHD, które nie były w trakcie stosowania leków stymulujących. Do kryteriów wykluczających należały m.in. schizofrenia, ciężka depresja oraz choroba afektywna dwubiegunowa. Interwencja obejmowała 28 sesji - uczestnicy poddawali się codziennej, 30-minutowej stymulacji prądem o natężeniu 2mA przez okres 4 tygodni. Anodę umieszczano nad prawą dlPFC, natomiast katodę nad lewą dlPFC.

Wyniki badania wykazały istotne zmniejszenie objawów nieuwagi w grupie badanej w porównaniu do grupy placebo. Nie zaobserwowano natomiast wpływu stymulacji na nadruchliwość i impulsywność, co sugeruje selektywne działanie zastosowanego protokołu na funkcje uwagowe. Terapia była dobrze tolerowana, objawy

uboczne obejmowały przejściowe zaczerwienienie skóry w miejscu elektrod, ból głowy oraz uczucie pieczenia skóry głowy. Badanie TUNED jako jedno z pierwszych wykazało wykonalność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa domowego stosowania tDCS u dorosłych z ADHD, co może zwiększać dostępność tej formy terapii [17].

Dostępne przeglądy literatury są zgodne z wnioskami wyżej opisanego badania i wskazują, że tDCS może prowadzić do poprawy przede wszystkim w zakresie nieuwagi oraz wybranych funkcji poznawczych [18]. Jednocześnie efekty te wydają się selektywne - u osób dorosłych zdają się one dotyczyć głównie nieuwagi, natomiast w populacji dzieci odnotowuje się szerszy zakres poprawy, obejmujący również impulsywność [17,19]. Skuteczność tDCS może zatem zależeć zarówno od wieku pacjentów, jak i od zastosowanego protokołu stymulacji.

3.1.4. Bezpieczeństwo, działania niepożądane i perspektywy kliniczne

W dotychczasowych badaniach tDCS cechowała się korzystnym profilem bezpieczeństwa w obserwacji krótkoterminowej. Objawy uboczne u większości pacjentów cechowały się łagodnym przebiegiem i miały przemijający charakter. Do najczęściej zgłaszanych skutków ubocznych należało mrowienie, swędzenie, pieczenie i uczucie dyskomfortu skóry głowy [17,18].

Przyszłe badania powinny koncentrować się na standaryzacji protokołów stymulacji, prowadzić dłuższą obserwację większej liczby pacjentów, a także uwzględnić różnice indywidualne, co pozwoli na lepsze zrozumienie mechanizmów stojących za działaniem tDCS oraz określenie faktycznej wartości terapeutycznej w leczeniu ADHD w różnych grupach wiekowych [18].

3.2. TMS

3.2.1. Charakterystyka TMS i zastosowanie

Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. transcranial magnetic stimulation, TMS) to nieinwazyjna metoda stymulacji mózgu, która w ostatnich latach zyskuje coraz większe zainteresowanie w kontekście nowych zastosowań klinicznych. Umożliwia ona modulację aktywności kory mózgowej dzięki zjawisku indukcji elektromagnetycznej. Dzięki tej zdolności TMS stała się szeroko używaną techniką w leczeniu wielu zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych. W ostatnich latach badana jest również jej potencjalna skuteczność w leczeniu ADHD [20].

3.2.2. Mechanizm działania i technika stymulacji

Działanie TMS opiera się na zjawisku indukcji elektromagnetycznej. Impuls prądu przepływający przez cewkę przyłożoną do powierzchni głowy wytwarza wokół niej pole magnetyczne o szybko zmieniającym się natężeniu. Pole to, inaczej niż prąd wykorzystywany w metodach elektrycznych, nie napotyka oporu kości czaszki ani tkanek powierzchownych i dociera do kory bez konieczności stosowania bodźca o dużej sile. Dopiero w samej tkance nerwowej indukuje ono lokalne prądy elektryczne, nazywane prądami wirowymi lub prądami Foucaulta, i to one stanowią bezpośredni bodziec dla neuronów. Zasięg oddziaływania jest przy tym ograniczony. Zależnie od konstrukcji cewki i natężenia bodźca stymulacja sięga od 2 do 4 cm pod powierzchnię kory, a więc obejmuje wyłącznie struktury powierzchowne - w kontekście ADHD przede wszystkim okolice przedczołowe. Kierunek uzyskanej zmiany wyznacza częstotliwość impulsów. Protokoły niskoczęstotliwościowe, poniżej 1 Hz, obniżają pobudliwość stymulowanego obszaru, podczas gdy protokoły powyżej 5 Hz ją podwyższają. Efekty utrzymujące się po zakończeniu sesji wiąże się ze zmianami efektywności przekaźnictwa synaptycznego, zbliżonymi charakterem do długotrwałego wzmocnienia (LTP) i długotrwałego osłabienia (LTD). Rozważany jest również udział innych procesów - zmian stężenia czynników neurotroficznych, takich jak BDNF, czy przebudowy łączności czynnościowej w obrębie sieci neuronalnych. Żaden z nich nie został jednak dotąd wskazany jako mechanizm wiodący i w piśmiennictwie podkreśla się, że dokładny mechanizm działania rTMS pozostaje niewyjaśniony [21].

3.2.3. TMS w ADHD

W metaanalizie z 2024 roku obserwowano utrzymywanie się poprawy w zakresie uwagi w ocenie kontrolnej przeprowadzonej miesiąc po zakończeniu serii stymulacji TMS [10]. Należy jednak podkreślić, że w cytowanej pracy nie porównywano bezpośrednio TMS z leczeniem farmakologicznym, dlatego nie pozwala ona na wnioskowanie o względnej trwałości efektów obu metod.

Przegląd z 2025 roku wskazuje na potrzebę dalszej oceny TMS w ADHD, zwracając uwagę na jego możliwe zastosowanie nie tylko terapeutyczne, ale również diagnostyczne [22].

Pomimo wielu pozytywnych wyników badań, nie wszystkie źródła jednoznacznie wskazują na skuteczność tej terapii. Publikacja z 2021 roku nie wykazała redukcji objawów ADHD u pacjentów poddanych pojedynczym lub kilku próbom TMS.

Wykazała poprawę jedynie po wielu sesjach, gdzie stymulowana była prawa dlPFC w połączeniu z terapią prądami interferencyjnymi (IFC) oraz z treningiem funkcji poznawczych, jednak skuteczność tej kombinacji wymaga potwierdzenia kolejnymi badaniami [6]. Inne, starsze badanie z 2012 roku, wykazało poprawę w zmniejszeniu objawów ADHD, jednakże nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą badawczą, a grupą placebo, tym samym nie potwierdzając skuteczności TMS [23]. Niejednorodność wyników może wynikać z różnic w protokołach stymulacji, liczbie sesji oraz niewielkiej liczebności grup badanych [10]. Wskazuje to na konieczność przeprowadzenia dalszych badań w celu jednoznacznej oceny skuteczności TMS w leczeniu ADHD.

3.2.4. Bezpieczeństwo, działania niepożądane i perspektywy kliniczne

Liczba badań nad wykorzystaniem TMS w leczeniu ADHD jest znacznie mniejsza niż dla tDCS. Możliwe, że wiąże się to z nadprogowym charakterem stymulacji magnetycznej i towarzyszącym jej ryzykiem wywołania napadu padaczkowego, oszacowanym w cytowanej analizie na 0,3% [24]. Wartość ta odnosi się jednak do konkretnych protokołów i badanych populacji, nie ma więc charakteru uniwersalnego. O konieczności indywidualnej oceny bezpieczeństwa świadczy standardowa procedura kwalifikacji do zabiegu: obejmuje ona uzyskanie świadomej zgody po poinformowaniu pacjenta o spodziewanych działaniach niepożądanych oraz wypełnienie standaryzowanego kwestionariusza przesiewowego, złożonego z trzynastu pytań i opracowanego z ramienia Międzynarodowej Federacji Neurofizjologii Klinicznej. Stosowanie metody jest ograniczone między innymi u osób z implantami magnetycznymi oraz po niedawnych niepożądanych incydentach neurologicznych lub kardiologicznych [21]. W badaniu opisanym w 2020 roku jeden pacjent doznał napadu po trzech sesjach neuromodulacji. Poza tym w literaturze opisuje się łagodne i samoograniczające się działania niepożądane, takie jak bóle głowy i dyskomfort w miejscu stymulacji, co przemawia za dobrą tolerancją terapii [25].

TMS jest droższą i mniej dostępną metodą od pozostałych technik neuromodulacyjnych, nie ma badań dotyczących stosowania jej w warunkach domowych [24]. Na obecnym etapie TMS pozostaje w ADHD metodą eksperymentalną, wymagającą dalszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Ważną kwestią dla przyszłych badań jest jeszcze dokładniejsza analiza, które obszary mózgu korelują z konkretnymi objawami ADHD tak, aby dokładniej określić miejsca stymulacji dla TMS [10].

4. Neuromodulacja obwodowa – stymulacja nerwu trójdzielnego

4.1. Charakterystyka TNS i zastosowanie

Stymulacja nerwu trójdzielnego (ang. *trigeminal nerve stimulation*, TNS), zwana również zewnętrzną stymulacją nerwu trójdzielnego (ang. *external trigeminal nerve stimulation*, eTNS) to jedna z nieinwazyjnych metod neuromodulacji, której początki sięgają pięćdziesięciu lat wstecz. Już w pierwszych badaniach eksperymentalnych obserwowano, że zastosowanie tej techniki skutkuje wyraźnym wzrostem mózgowego przepływu krwi w porównaniu do innych technik stymulacji nerwów obwodowych. W kolejnych latach potwierdzono, że TNS wywiera znaczący, wielokierunkowy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i jego funkcjonowanie. Do najważniejszych obserwowanych efektów należy rozszerzenie naczyń mózgowych, modulacja metabolizmu neuronalnego oraz wpływ na działanie neuroprzekaźników. W badaniach przedklinicznych opisywano również redukcję markerów neurozapalnych, co sugeruje możliwe działanie neuroprotekcyjne, wymagające jednak potwierdzenia w badaniach z udziałem ludzi [26].

TNS jest badana jako metoda terapeutyczna i wspomagająca farmakoterapię w różnych zaburzeniach funkcjonowania mózgu, przy czym zakres jej udokumentowanej skuteczności pozostaje ograniczony do nielicznych wskazań. Wśród nich szczególnie podkreśla się jej znaczenie w terapii schorzeń przewlekłych, takich jak padaczka lekooporna czy migreny. TNS jest przedmiotem licznych badań klinicznych, w tym badań o charakterze wstępnym oraz będących już na etapie wdrażania do praktyki klinicznej. Metoda ta jest stopniowo wprowadzana do leczenia kolejnych chorób ośrodkowego układu nerwowego. Do najczęściej wymienianych wskazań zalicza się depresję, zespół stresu pourazowego (PTSD), urazy wewnątrzczaszkowe, pojawiają się nawet doniesienia o potencjalnym zastosowaniu w stwardnieniu rozsianym. Ponadto stymulację nerwu trójdzielnego wykorzystuje się w leczeniu ADHD. Potencjalna skuteczność tej metody jest uzasadniona rozległymi połączeniami anatomiczno-czynnościowymi nerwu trójdzielnego z kluczowymi elementami mózgowia [26,27]. Do zalet metody należą jej nieinwazyjny charakter, możliwość zewnętrznej, obustronnej stymulacji oraz stosunkowo niskie koszty prowadzenia terapii [28].

4.2. Mechanizm działania i technika stymulacji

Nerw trójdzielny (ang. *trigeminal nerve*) jest V i największym nerwem czaszkowym, zawierającym zarówno włókna czuciowe, jak i ruchowe. Anatomicznie nerw

trójdzielny dzieli się na trzy główne gałęzie - oczną (V1), szczękową (V2) oraz żuchwową (V3). Gałęzie te opuszczają jamę czaszki przez trzy otwory - odpowiednio przez szczelinę oczodołową górną, otwór okrągły i otwór owalny. Ciała komórkowe włókien czuciowych tych gałęzi znajdują się w zwoju nerwu trójdzielnego. Zwój nerwu trójdzielnego przez zbiornik przedmostowy ma połączenie z pniem mózgu, a tym samym z innymi, istotnymi w ADHD strukturami mózgu [28,29].

Znajomość anatomii nerwu trójdzielnego jest niezbędna dla prawidłowego umiejscowienia elektrod stosowanych w terapii TNS. Metoda ta polega bowiem na przezskórnym podawaniu impulsów elektrycznych o niewielkim natężeniu poprzez samoprzylepne elektrody umieszczane na powierzchni skóry. Elektrody te lokalizuje się wzdłuż przebiegu gałęzi ocznej nerwu trójdzielnego, na skórze czoła, która ze względu na swoje powierzchowne położenie jest łatwo dostępna do stymulacji. Jej symetryczny i obustronny przebieg pozwala na jednoczesną stymulację obu stron, skutkując równomierną i efektywną stymulacją [6, 28]. Elektrody najczęściej aplikuje się na czas snu, co umożliwia długotrwałe, nieprzerwane działanie neuromodulacyjne i sprzyja lepszej tolerancji terapii przez pacjentów [30].

4.3. Stymulacja nerwu trójdzielnego w ADHD

Wyniki dotychczasowych badań nad skutecznością TNS w ADHD są niejednoznaczne: wczesne, pozytywne doniesienia z małych badań pilotażowych nie zostały potwierdzone w większym badaniu randomizowanym. Nerw trójdzielny wykazuje rozległe połączenie z wieloma strukturami mózgowia. Do ważniejszych z nich należą pień mózgu, twór siatkowaty, miejsce sinawe, wzgórze, a także obszary czołowe i korowe. Ponadto aktywność nerwu trójdzielnego wpływa na neuroprzekaźnictwo dopaminergiczne i noradrenergiczne. Zarówno wyżej wymienione struktury, jak i neuroprzekaźniki, odgrywają istotną rolę w patofizjologii ADHD [6]. Pomimo wielu badań, nie jest to w pełni poznany mechanizm.

Jednym z pierwszych badań nad efektywnością TNS w leczeniu ADHD, było badanie z 2019 roku przeprowadzone przez McGough i wsp. Grupę badawczą stanowiła grupa 62 dzieci w przedziale wiekowym od 8 do 12 lat ze zdiagnozowanym ADHD. Dodatkowym wymogiem, jaki musieli spełnić uczestnicy był iloraz inteligencji (IQ) ≥ 85, natomiast wśród kryteriów wykluczających wymieniono m.in. autyzm, depresję, manię oraz myśli samobójcze. Na minimum miesiąc przed rozpoczęciem badania oraz przez cały okres jego trwania, dzieci nie mogły być w trakcie farmakoterapii. Badanie miało charakter randomizowany, podwójnie zaślepiony z kontrolą placebo. Przez 4 tygodnie uczestnicy badania poddawani byli aktywnej

(grupa badawcza, n = 32) oraz placebo (grupa kontrolna, n = 30) stymulacji TNS, a następnie tydzień 5. był tygodniem zaślepionym bez interwencji, gdzie żadna grupa nie była poddana stymulacji w celu oceny utrzymywania się efektów terapeutycznych. Przed rozpoczęciem badania rodziny dzieci były przeszkolone w obsłudze sprzętu. Każdej nocy zakładali dziecku na czoło na przebiegu gałęzi V1 elektrody na około 8 godzin snu. Stymulacja prowadzona była za pomocą Monarch eTNS System™, u grupy badawczej natężenie prądu mieściło się w granicach 2-4 mA. Co tydzień uczestnicy byli poddawani badaniom kontrolnym [31]. Według skali oceny ADHD (ADHD-RS) w pierwszym tygodniu uzyskano poprawę zarówno u grupy badawczej jak i kontrolnej, natomiast w kolejnych tygodniach badania widoczna poprawa w zmniejszeniu braku uwagi i nadaktywności obserwowana była tylko w grupie z aktywną stymulacją. Po tygodniu zaślepionym, w którym uczestnicy nie wiedzieli o braku interwencji, parametry obu grup się pogorszyły, jednakże wyniki wciąż były lepsze od danych początkowych, co wskazuje na utrzymanie się efektu terapeutycznego bez ciągłej stymulacji [30,31]. Opierając się przede wszystkim na powyższym badaniu, amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zaakceptowała eTNS jako jedną z metod leczenia ADHD. Jest to pierwsza nieoparta na farmakoterapii metoda dopuszczona przez FDA do leczenia ADHD [6].

Wczesne badania nad TNS w ADHD, prowadzone na małych grupach pediatrycznych, przynosiły wyniki pozytywne i stanowiły podstawę dopuszczenia metody przez FDA. W opublikowanym w 2026 roku randomizowanym badaniu fazy IIb nie potwierdzono jednak istotnego wpływu TNS na nasilenie objawów ADHD [32,33].

Badanie przeprowadzono w 2025 roku. Reprezentantami grupy badawczej ponownie była populacja dziecięca - 150 uczestników o średniej wieku 12.6 lat - ze zdiagnozowanym ADHD. 75 osób zostało zrandomizowanych do grupy otrzymującej aktywną stymulację, a drugie 75 osób miało dostawać stymulację pozorowaną - placebo. Interwencja prowadzona była przez 4 tygodnie ponownie w warunkach domowych, codziennie podczas snu przez około 8 godzin.

Ocenę pod kątem zmniejszenia objawów ADHD przeprowadzono po zakończeniu leczenia, a następnie po 6 miesiącach od zakończenia stymulacji. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą badawczą a kontrolną [33]. Jest to dotychczas największe i metodologicznie najmocniejsze badanie w tym obszarze, dlatego jego negatywny wynik istotnie osłabia wcześniejsze, oparte na małych grupach doniesienia o skuteczności TNS w ADHD. Wyniki przeanalizowanych prac wskazują na konieczność dalszych badań, które pozwolą jednoznacznie określić efekty i skuteczność TNS w leczeniu ADHD.

4.4. Bezpieczeństwo, działania niepożądane i perspektywy kliniczne

Metoda TNS wykazuje się stosunkowo korzystnym profilem bezpieczeństwa. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań zgodnie wskazują na dobrą tolerancję terapii przez pacjentów oraz łagodny i przemijający charakter potencjalnych działań niepożądanych. Wśród najczęściej zgłaszanych objawów wymienia się bóle głowy, problemy ze snem, uczucie senności, czy też przejściowe drżenie powiek. Objawy zwykle ustępują samoistnie i nie wymagają interwencji medycznej [6, 33].

Jedną z głównych zalet TNS jest jej nieinwazyjny charakter, stosunkowo niska cena oraz możliwość stosowania terapii w warunkach domowych podczas snu. Zwiększa to dostępność oraz komfort terapii - pacjent nie musi rezygnować z codziennych czynności aby poddać się stymulacji. We wcześniejszych pracach przeglądowych wskazywano, że TNS może być metodą korzystniejszą od tDCS i TMS pod względem dostępności i tolerancji [6]. Opinie te sformułowano jednak przed publikacją negatywnego badania fazy IIb i wymagają one obecnie rewizji. Niezależnie od oceny skuteczności, należy zaznaczyć, że dotychczasowe badania koncentrują się niemal wyłącznie na populacji pediatrycznej, obejmującej małe grupy pacjentów. Brakuje danych dotyczących skuteczności TNS w leczeniu ADHD u osób dorosłych. Istotnie ogranicza to ocenę potencjalnej użyteczności klinicznej TNS w szerszej populacji chorych, w związku z czym, przyszłe badania powinny obejmować większe i bardziej zróżnicowane grupy badanych, a szczególnie populację dorosłych [6, 30].

5. Podsumowanie i wnioski

Neuromodulacja stanowi dynamicznie rozwijający się, lecz w większości wciąż eksperymentalny kierunek leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Wobec ograniczeń farmakoterapii - braku odpowiedzi u części pacjentów oraz ryzyka działań niepożądanych - metody neuromodulacyjne, zarówno ośrodkowe (tDCS, TMS), jak i obwodowe (TNS), są badane jako potencjalna alternatywa lub uzupełnienie terapeutyczne. Dostępne dane sugerują możliwy wpływ na wybrane funkcje poznawcze, w tym funkcje wykonawcze i kontrolę impulsów, jednak wyniki pozostają niejednorodne, a jakość dowodów ograniczona.

tDCS wydaje się jedną z najlepiej przebadanych metod w kontekście leczenia ADHD, szczególnie w zakresie poprawy uwagi. TMS pozostaje metodą najsłabiej udokumentowaną w ADHD - liczba badań jest niewielka, a ograniczenia ekonomiczne i techniczne utrudniają jej szersze zastosowanie oraz jednoznaczne potwierdzenie efektów terapeutycznych. TNS jest metodą najłatwiej dostępną i możliwą do

stosowania w warunkach domowych, jednak jej wcześniejsze pozytywne wyniki nie zostały potwierdzone w większym badaniu fazy IIb. Związane jest to przede wszystkim z tym, że dotychczas badania nad TNS przeprowadzane były niemal wyłącznie w populacji dziecięcej. Biorąc pod uwagę ten fakt, nie można również obiektywnie porównać trzech opisanych w tej pracy metod. Różnice w charakterystyce badanych populacji - odmienny obraz kliniczny, potencjalne różnice w odpowiedzi na stymulację - istotnie ograniczają możliwość bezpośredniego zestawienia wyników. Sformułowanie jednoznacznych wniosków porównawczych utrudnione jest także przez zróżnicowanie protokołów badawczych.

W związku z powyższym, neuromodulacja pozostaje w ADHD podejściem badawczym o niepotwierdzonej jednoznacznie skuteczności klinicznej. Żadna z omówionych technik nie może być obecnie rekomendowana jako rutynowe postępowanie terapeutyczne - również eTNS, która wprawdzie została dopuszczona przez FDA na podstawie ograniczonych danych pediatrycznych, jednak nie potwierdziła skuteczności w największym dotychczas badaniu randomizowanym. Wdrożenie tych metod do praktyki klinicznej wymaga dalszych, lepiej zaprojektowanych badań, a w szczególności ustandaryzowanych protokołów stymulacji, oceny długofalowej skuteczności oraz rozszerzenia badań na populację osób dorosłych.

Referencje

[1] Faraone SV, Bellgrove MA, Brikell I, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. Nat Rev Dis Primers. 2024;10(1):11. Published 2024 Feb 22. doi:10.1038/s41572-024-00495-0

[2] Abdelnour E, Jansen MO, Gold JA. ADHD Diagnostic Trends: Increased Recognition or Overdiagnosis?. Mo Med. 2022;119(5):467-473.

[3] Prakash J, Chatterjee K, Guha S, Srivastava K, Chauhan VS. Adult attention-deficit Hyperactivity disorder: From clinical reality toward conceptual clarity. Ind Psychiatry J. 2021;30(1):23-28. doi:10.4103/ipj.ipj_7_21

[4] Gomez R, Chen W, Houghton S. Differences between DSM-5-TR and ICD-11 revisions of attention deficit/hyperactivity disorder: A commentary on implications and opportunities. World J Psychiatry. 2023;13(5):138-143. Published 2023 May 19. doi:10.5498/wjp.v13.i5.138

[5] Adler LA, Faraone SV, Spencer TJ, Berglund P, Alperin S, Kessler RC. The structure of adult ADHD. Int J Methods Psychiatr Res. 2017;26(1):10.1002/mpr.1555. doi:10.1002/mpr.1555

[6] Rubia K, Westwood S, Aggensteiner PM, Brandeis D. Neurotherapeutics for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Review. Cells. 2021;10(8):2156. Published 2021 Aug 21. doi:10.3390/cells10082156

[7] Davidson B, Bhattacharya A, Sarica C, et al. Neuromodulation techniques - From non-invasive brain stimulation to deep brain stimulation. Neurotherapeutics. 2024;21(3):e00330. doi:10.1016/j.neurot.2024.e00330

[8] Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, et al. Neuromodulation for chronic pain. Lancet. 2021;397(10289):2111-2124. doi:10.1016/S0140-6736(21)00794-7

[9] Johnson MD, Lim HH, Netoff TI, et al. Neuromodulation for brain disorders: challenges and opportunities. IEEE Trans Biomed Eng. 2013;60(3):610-624. doi:10.1109/TBME.2013.2244890

[10] Fu B, Zhou X, Zhou X, et al. Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Brain Behav. 2025;15(1):e70246. doi:10.1002/brb3.70246

[11] Rubia K. Neurotherapeutics for ADHD: Do they work?. Psych J. 2022;11(3):419-427. doi:10.1002/pchj.544

[12] Chase HW, Boudewyn MA, Carter CS, Phillips ML. Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation. Mol Psychiatry. 2020;25(2):397-407. doi:10.1038/s41380-019-0499-9

[13] Thair H, Holloway AL, Newport R, Smith AD. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner's Guide for Design and Implementation. Front Neurosci. 2017;11:641. Published 2017 Nov 22. doi:10.3389/fnins.2017.00641

[14] Allenby C, Falcone M, Bernardo L, et al. Transcranial direct current brain stimulation decreases impulsivity in ADHD. Brain Stimul. 2018;11(5):974-981. doi:10.1016/j.brs.2018.04.016

[15] Salehinejad MA, Nejati V, Mosayebi-Samani M, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in ADHD: A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Protocol-induced Electrical Field Modeling Results. Neurosci Bull. 2020;36(10):1191-1212. doi:10.1007/s12264-020-00501-x

[16] Li Q, Fu Y, Liu C, Meng Z. Transcranial Direct Current Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex for Treatment of Neuropsychiatric Disorders. Front Behav Neurosci. 2022;16:893955. Published 2022 May 25. doi:10.3389/fnbeh.2022.893955

[17] Leffa DT, Grevet EH, Bau CHD, et al. Transcranial Direct Current Stimulation vs Sham for the Treatment of Inattention in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The TUNED Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2022;79(9):847-856. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.2055

[18] Zhang T, Adamis D. A systematic review of transcranial direct current stimulation (tDCS) for adults with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). J Psychiatr Res. 2026;195:74-84. doi:10.1016/j.jpsychires.2026.01.030

[19] Wang L, Liao W, Yang R. Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis. Alpha Psychiatry. 2025;26(5):47294. Published 2025 Oct 20. doi:10.31083/AP47294

[20] Koutsomitros T, Evagorou O, Schuhmann T, Zamar A, Sack AT. Advances in transcranial magnetic stimulation (TMS) and its applications in resistant depression. Psychiatriki. 2021;32(Supplement I):90-98. doi:10.22365/jpsych.2021.054

[21] Chail A, Saini RK, Bhat PS, Srivastava K, Chauhan V. Transcranial magnetic stimulation: A review of its evolution and current applications. Ind Psychiatry J. 2018;27(2):172-180. doi:10.4103/ipj.ipj_88_18

[22] Han Y, Wei ZY, Zhao N, et al. Transcranial magnetic stimulation in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of cortical excitability and therapeutic efficacy. Front Psychiatry. 2025;16:1544816. Published 2025 Feb 13. doi:10.3389/fpsyt.2025.1544816

[23] Weaver L, Rostain AL, Mace W, Akhtar U, Moss E, O'Reardon JP. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a pilot study. J ECT. 2012;28(2):98-103. doi:10.1097/YCT.0b013e31824532c8

[24] Yin Y, Wang X, Feng T. Noninvasive Brain Stimulation for Improving Cognitive Deficits and Clinical Symptoms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Brain Sci. 2024;14(12):1237. Published 2024 Dec 9. doi:10.3390/brainsci14121237

[25] Alyagon U, Shahar H, Hadar A, et al. Alleviation of ADHD symptoms by non-invasive right prefrontal stimulation is correlated with EEG activity. Neuroimage Clin. 2020;26:102206. doi:10.1016/j.nicl.2020.102206

[26] Powell K, Lin K, Tambo W, et al. Trigeminal nerve stimulation: a current state-of-the-art review. Bioelectron Med. 2023;9(1):30. Published 2023 Dec 13. doi:10.1186/s42234-023-00128-z

[27] Xu J, Wu S, Huo L, et al. Trigeminal nerve stimulation restores hippocampal dopamine deficiency to promote cognitive recovery in traumatic brain injury. Prog Neurobiol. 2023;227:102477. doi:10.1016/j.pneurobio.2023.102477

[28] DeGiorgio CM, Fanselow EE, Schrader LM, Cook IA. Trigeminal nerve stimulation: seminal animal and human studies for epilepsy and depression. Neurosurg Clin N Am. 2011;22(4):449-v. doi:10.1016/j.nec.2011.07.001

[29] Bathla G, Hegde AN. The trigeminal nerve: an illustrated review of its imaging anatomy and pathology. Clin Radiol. 2013;68(2):203-213. doi:10.1016/j.crad.2012.05.019

[30] Wong HC, Zaman R. Neurostimulation in Treating ADHD. Psychiatr Danub. 2019;31(Suppl 3):265-275.

[31] McGough JJ, Sturm A, Cowen J, et al. Double-Blind, Sham-Controlled, Pilot Study of Trigeminal Nerve Stimulation for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2019;58(4):403-411.e3. doi:10.1016/j.jaac.2018.11.013

[32] Loo SK, Salgari GC, Ellis A, Cowen J, Dillon A, McGough JJ. Trigeminal Nerve Stimulation for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Cognitive and Electroencephalographic Predictors of Treatment Response. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2021;60(7):856-864.e1. doi:10.1016/j.jaac.2020.09.021

[33] Conti AA, Bozhilova N, Eraydin IE, et al. External trigeminal nerve stimulation in youth with ADHD: a randomized, sham-controlled, phase 2b trial. Nat Med. 2026;32(2):582-590. doi:10.1038/s41591-025-04075-x

WYKORZYSTANIE TECHNOLOGII CRISPR/ CAS9 W TERAPII CHOROBY HUNTINGTONA

Maciej Białek, Kinga Banak, Magdalena Trólka, Nadia Trąbczyńska, Hanna Słota, Stanisław Skowysz

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

Abstrakt: Choroba Huntingtona (HD) jest dziedziczną chorobą neurodegeneracyjną o podłożu genetycznym, spowodowaną ekspansją powtórzeń trinukleotydu CAG w genie HTT, prowadzącą do powstania zmutowanej huntingtyny i postępującej degeneracji neuronów. Obecnie dostępne metody leczenia mają charakter wyłącznie objawowy i nie wpływają na przyczynę choroby, w związku z czym rośnie zainteresowanie nowoczesnymi strategiami terapeutycznymi oddziałującymi bezpośrednio na jej podłoże molekularne. Technologia CRISPR/Cas9 stanowi przełomowe narzędzie inżynierii genomu, umożliwiające precyzyjną edycję DNA poprzez wprowadzanie dwuniciowych pęknięć w określonych sekwencjach, a następnie wykorzystanie naturalnych mechanizmów naprawczych komórki – NHEJ i HDR. Dzięki temu możliwa jest inaktywacja zmutowanego genu HTT lub jego precyzyjna korekta. W pracy przybliżono charakterystykę i patogenezę powstawania choroby Huntingtona, a także omówiono jej symptomatologię, epidemiologię oraz obecnie stosowane w jej przebiegu metody terapeutyczne. Dodatkowo przedstawiono działanie systemu CRISPR/Cas9 oraz jego potencjalne zastosowanie w terapii choroby Huntingtona. Omówione zostały również ograniczenia tej technologii, a także perspektywy na jej wykorzystanie w przyszłości.

Słowa kluczowe: choroba Huntingtona, CRISPR/Cas9, edycja genomu, HTT, terapia genowa

Abstract: Huntington's disease (HD) is an inherited neurodegenerative disorder caused by the expansion of CAG trinucleotide repeats in the HTT gene, leading to the production of mutant huntingtin and progressive neuronal degeneration. Currently available treatments are purely symptomatic and do not address the underlying cause of the disease; therefore, increasing attention is being directed toward novel therapeutic strategies that act directly on its molecular basis. CRISPR/Cas9 technology represents a breakthrough tool in genome engineering, enabling precise DNA editing by introducing double-strand breaks at specific sequences, followed by the utilization of endogenous cellular DNA repair mechanisms – non-homologous end joining (NHEJ) and homology-directed repair (HDR). This allows for inactivation of the mutant HTT gene or its precise correction. This paper provides an overview of the characteristics and pathogenesis of Huntington's disease, as well as its symptomatology, epidemiology, and currently available therapeutic approaches. Additionally, the mechanism of action of the CRISPR/Cas9 system and its potential application in the treatment of Huntington's disease are discussed. The limitations of this technology and future perspectives for its application are also addressed.

Keywords: CRISPR/Cas9, gene therapy, genome editing, HTT, Huntington's disease

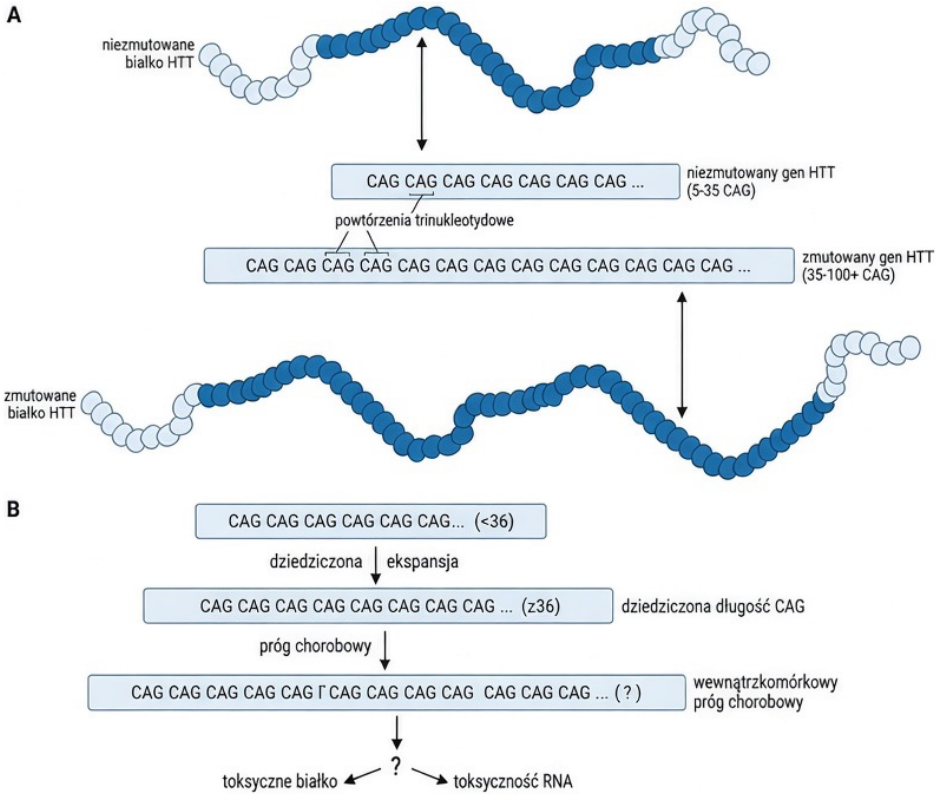
1. Wstęp

Choroby neurodegeneracyjne dotykają co roku dziesiątek milionów ludzi na całym świecie [1]. Zaburzenia neurodegeneracyjne cechują się postępującą utratą wybranych, szczególnie wrażliwych populacji neuronów, co odróżnia je od wybiórczej, lecz niepostępującej utraty neuronów obserwowanej w chorobach metabolicznych lub zatruciach [2]. Są one tradycyjnie wyróżniane na podstawie następujących cech histologicznych: charakterystyczne rozmieszczenie oraz nasilenie utraty neuronów wraz z oznakami aktywacji astrogleju i mikrogleju, korelujące z objawami klinicznymi, występowanie wewnątrzkomórkowych i/lub zewnątrzkomórkowych złogów białkowych o strukturze filamentów, brak istotnego nacieku zapalnego obwodowego, brak komórek nowotworowych, czynników mikrobiologicznych oraz środowiskowych czynników toksycznych, które mogłyby doprowadzić do utraty neuronów [3]. Choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera, otępienie z ciałami Lewy'ego, otępienie czołowo-skroniowe oraz choroba Huntingtona, są przede wszystkim związane z utratą funkcji poznawczych, która wpływa nie tylko na różne aspekty uczenia się i pamięci, ale także – z upływem czasu i w zależności od zajętych obszarów mózgu – na funkcjonowanie społeczne, samoświadomość oraz sprawność ruchową [4]. Diagnostyka tych chorób obejmuje wykorzystanie wielu technik, m.in. zastosowanie biosensorów, aptamerów, nanomateriałów oraz zastosowanie metod opartych na mikroRNA [5]. Klasyczne metody terapeutyczne opierają się na wykorzystaniu leków mających ograniczyć stan zapalny, stres oksydacyjny lub wpłynąć na mechanizmy neurodegeneracji [6].

2. Choroba Huntingtona

2.1. Podłoże genetyczne

W przypadku choroby Huntingtona (ang. HD – Huntington's Disease), okres badań molekularno-genetycznych rozpoczął się już w 1983 roku. Wcześniej, w tej późno ujawniającej się chorobie neurodegeneracyjnej koncentrowano się głównie na opisie jej postępującego obrazu klinicznego, który typowo obejmuje pojawienie się w średnim wieku charakterystycznych ruchów pląsawiczych, którym towarzyszą lub które poprzedzają zaburzenia zachowania i funkcji poznawczych [7]. Obecnie wiemy, że choroba Huntingtona jest spowodowana pojedynczą mutacją w genie huntingtyny (HTT), zlokalizowanym na chromosomie 4p16.3, który koduje białko huntingtynę. Ekspansja powtórzeń trinukleotydu CAG (Rycina 1.) w regionie kodującym poliglutaminę w eksonie 1 genu HTT prowadzi do wystąpienia choroby, przy czym większa liczba powtórzeń wiąże się z wcześniejszym początkiem objawów [8].



Rycina 1. Niezmutowany gen HTT oraz prawidłowe białko HTT (A). Zmutowany gen HTT oraz nieprawidłowe białko mHTT (B) [9]

2.2. Patomechanizm i symptomatologia

Nadmiar powtórzeń CAG prowadzi do powstawania zmutowanej huntingtyny (mHTT) z wydłużonym odcinkiem poliglutaminowym (polyQ), która nieprawidłowo gromadzi się w neuronach, a w konsekwencji, białko HTT nabywa nowe, patologiczne właściwości oraz traci fizjologiczną funkcję [10]. Wraz ze wzrostem liczby powtórzeń CAG, huntingtyna (HTT) staje się podatna na nieprawidłowe fałdowanie, a następnie na tworzenie nierozpuszczalnych agregatów, których obecność często stwierdza się pośmiertnie zarówno w jądrze komórkowym, jak i w cytoplazmie neuronów [11]. Rozpuszczalne oligomery mHTT oddziałują z innymi białkami, zaburzając ich prawidłowe funkcje biologiczne, a także utrudniając przekazywanie sygnałów przez neuroprzekaźniki. Dodatkowo, występująca w HD dysfunkcja mitochondriów prowadzi do nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu i azotu, a także niewydolności układu antyoksydacyjnego, co również przyczynia się do dysfunkcji procesów komórkowych [12]. Choroba Huntingtona charakteryzuje się postępującą triadą objawów neurobehawioralnych, obejmującą zaburzenia ruchowe, psychiatryczne oraz pogorszenie funkcji poznawczych. Zaburzenia ruchowe dzielą się na dwa etapy: we wczesnej fazie występują nieprawidłowe, mimowolne ruchy, określane jako pląsawica, natomiast w późnym stadium dochodzi do upośledzenia ruchów dowolnych, co prowadzi do bradykinezji, dystonii oraz zaburzeń koordynacji ruchowej [13]. Objawy psychiatryczne i zaburzenia zachowania mogą występować już wiele lat wcześniej. Należą do nich labilność emocjonalna, depresja, lęk i objawy o charakterze obsesyjno-kompulsyjnym, drażliwość, apatia oraz psychozy [14]. Poza charakterystyczną triadą objawów, pacjenci cierpią również z powodu zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i moczowego, a także zaburzeń seksualnych i żołądkowo-jelitowych [15].

3. Epidemiologia

Globalna zapadalność i częstość występowania choroby Huntingtona, na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy 20 badań opublikowanych w latach 1985–2010, oszacowano na 0,38 na 100 000 osobolat. Później, w badaniach opublikowanych w latach 2010–2022 skumulowaną zapadalność oszacowano na 0,48 przypadków na 100 000 osobolat [16]. Inne badanie przeprowadzone na 4-milionowej populacji niemieckiej w latach 2015 i 2016 wykazało 2-letnią zapadalność na poziomie 1,8 na 100 000 osób oraz 2-letnią chorobowość wynoszącą 9,3 na 100 000 osób. Częstość występowania choroby Huntingtona wzrastała wraz z wiekiem,

osiągając szczyt w grupie 60–69 lat (16,8 na 100 000 osób) [17]. W innym badaniu przeprowadzonym w Islandii w latach 2008–2022 oszacowano częstość występowania choroby Huntingtona na 4,38 na 100 000 mieszkańców, a średnią roczną zapadalność – 0,314 na 100 000 osobolat. Średni wiek wystąpienia objawów wynosił 46,3 roku [18]. Dodatkowo większą zapadalność na chorobę Huntingtona odnotowuje się w Europie, Ameryce Północnej i Australii, a mniejszą na terenach Azji [19].

4. Leczenie

Obecnie nie ma lekarstwa, które pozwoliłoby wyleczyć chorobę Huntingtona, a dostępne metody leczenia koncentrują się głównie na łagodzeniu objawów psychiatrycznych i zaburzeń ruchowych (Rycina 2.) [14]. Poza powszechnie stosowanymi lekami, badana jest potencjalna skuteczność wykorzystania inhibitorów transglutaminazy, przez którą sieciowane są reszty glutaminy w huntingtynie. Przykładem takiego inhibitora jest cystamina, która wykazała obiecujące wyniki w modelach mysich choroby. Kolejną strategią terapeutyczną jest zastosowanie receptora NMDA – remacemidu oraz antyoksydantu – koenzymu Q10, w celu zmniejszenia stresu oksydacyjnego. Jest to kolejny przykład, w którym leczenie modeli mysich sugerowało korzyści, lecz niestety, wyniki te nie zostały powtórzone w dużych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów [20].

Nazwa leku	Klasa terapeutyczna	Mechanizm dzialania
Tetrabenazyna	Inhibitory pęcherzykowego transportera monoamin typu 2 (VMAT2)	Hamuje transporter dopaminy (DAT), zmniejsza pląsawicę i poprawia funkcje ruchowe
Deutetrabenazyna	Inhibitory VMAT2	Hamuje DAT, zmniejsza pląsawicę, poprawia funkcje ruchowe oraz ma dłuższy okres półtrwania
Olanzapina	Atypowy lek przeciwpsychotyczny	Leczenie pląsawicy
Riluzol	Blokuje przekaźnictwo glutaminergiczne	Poprawia pląsawicę związaną z HD
Risperidon	Antagonista receptorów dopaminowych D2 i serotoninowych (5-HT)	Kontrola objawów psychiatrycznych
Amantadyna	Antagonista glutaminianu	Zmniejsza dyskinezy pląsawicze
Riwastymina	Inhibitor acetylocholinoesterazy	Poprawia funkcje związanną z HD
Amantadyna	Antagonista glutaminianu	Zmniejsza dyskinezy pląsawicze
Rluoksetyna	Inhibitor acetylocholinoesterazy	Poprawia funkcje ruchowe i poznawcze
Fluoksetyna	Selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)	Leczenie depresji i zmniejszanie pobudzenia
Nabilon	Agonista receptorów kannabinoidowych CB1 i CB2	Zmniejsza nasilenie objawów neuropsychiatrycznych

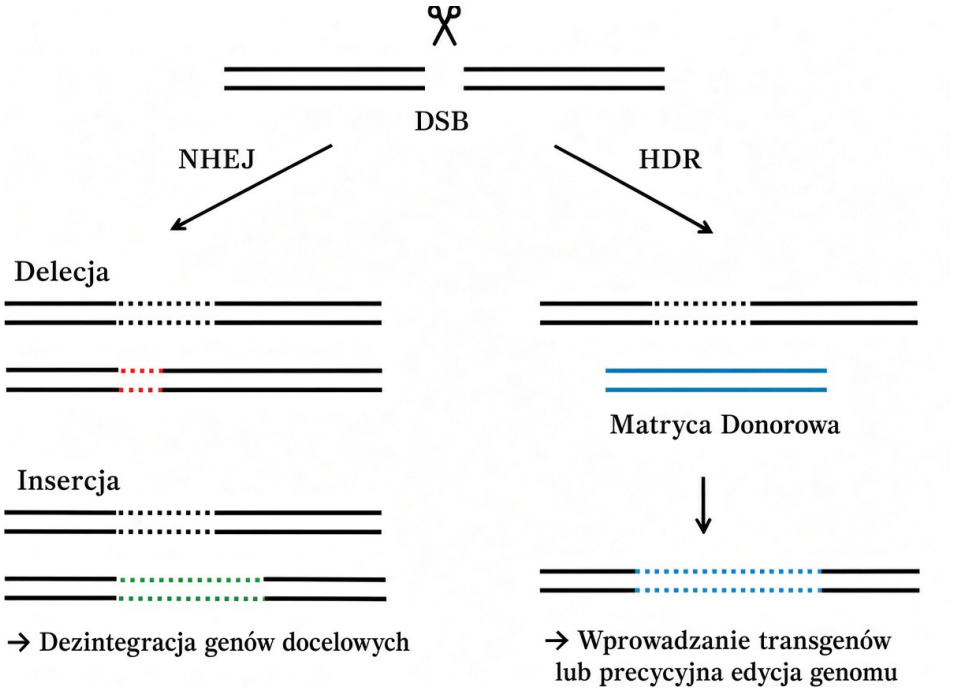
Rycina 2. Leki stosowane w leczeniu objawów psychiatrycznych i zaburzeń ruchowych w przebiegu choroby Huntingtona [10]

5. Technologia CRISPR/Cas9

CRISPR/Cas9 (ang. CRISPR – Clustered regularly interspaced palindromic repeats) to technologia edycji genów, której wynalezienie doprowadziło do przełomu w medycynie molekularnej. Umożliwia ona korygowanie błędów w genomie oraz włączanie lub wyłączanie genów w komórkach i organizmach w sposób szybki, stosunkowo tani i efektywny [21]. System CRISPR/Cas9 zawiera trzy główne składniki: endonukleazę Cas9 kierowaną przez RNA, CRISPR RNA (crRNA) oraz transaktywujące RNA (tracrRNA) [22]. Komponenty RNA systemu CRISPR/Cas9 mogą być stosowane oddzielnie jako crRNA zawierające sekwencję przewodnią ukierunkowującą oraz stałe cząsteczki tracrRNA, lub częściej jako połączenie crRNA i tracrRNA tworząc tzw. pojedyncze RNA przewodnie (sgRNA), co ułatwia szybkie zastosowanie systemu CRISPR/Cas9 w inżynierii genomu [23]. Obecnie najpowszechniej wykorzystywanym, wielodomenowym białkiem efektorowym systemu CRISPR/Cas jest Cas9 pochodzące z S. pyogenes (SpCas9, znane także jako SpyCas9), które znajduje szerokie zastosowanie w edycji genomu. Białko to stanowi zależną od RNA endonukleazę DNA, zbudowaną z dwóch domen nukleazowych – RuvC oraz HNH — odpowiedzialnych za wywoływanie dwuniciowych pęknięć w określonej sekwencji DNA [24]. Dwuniciowe pęknięcia DNA wprowadzane przez Cas9 w określonych miejscach aktywują naturalne mechanizmy naprawcze komórki, które można wykorzystać w inżynierii genomu. Takie uszkodzenia (DSB) naprawiane są jedną z dwóch dróg (Rycina 3.): poprzez naprawę z wykorzystaniem homologicznej matrycy (HDR), jeśli jest ona dostępna lub przez niehomologiczne łączenie końców (NHEJ). Mechanizm NHEJ działa szybko, jednak podatny jest na występowanie błędów, co może skutkować powstawaniem insercji i delecji w miejscu cięcia, a w konsekwencji do zaburzeń lub utraty funkcji danego genu. Z kolei naprawa typu HDR umożliwia precyzyjne odtworzenie sekwencji DNA z użyciem dostarczonej matrycy, co pozwala na wprowadzanie nowych fragmentów DNA oraz dokładne modyfikacje genomu [23].

6. Użycie technologii CRISPR/Cas9 w leczeniu choroby Huntingtona

Systemy oparte na CRISPR wyłoniły się jako potencjalnie wszechstronne, swoiste i wydajne technologie edycji genów, z możliwością zastosowania w leczeniu choroby Huntingtona (HD) oraz innych zaburzeń neurodegeneracyjnych. Edycja genów z wykorzystaniem CRISPR może selektywnie inaktywować zmutowany gen HTT w fibroblastach pochodzących od pacjentów, w modelach mysich choroby



Rycina 3. Edycja genomu z wykorzystaniem zmodyfikowanych nukleaz. Dwuniciowe pęknięcie (DSB) w docelowej sekwencji może zostać naprawione poprzez mechanizmy niehomologicznego łączenia końców (NHEJ) lub naprawy ukierunkowanej homologicznie (HDR) [23]

Huntingtona oraz w ludzkich zróżnicowanych indukowanych pluripotencjalnych komórkach macierzystych [25]. W celu zweryfikowania potencjalnego zastosowania technologii CRISPR/Cas9 w terapii HD przeprowadzono badanie z zastosowaniem systemu RIDE (ang. RIDE - RNA-guided intracellular delivery of effectors), systemu transportu kompleksów CRISPR (RNP) do komórek z wykorzystaniem cząstek wirusopodobnych u heterozygotycznych myszy Q175, w których ekson 1 endogennego genu HTT został zastąpiony eksonem 1 hmHTT zawierającym około 190 powtórzeń CAG. W celu usunięcia domeny poliQ hmHTT zaprojektowano pięć cząsteczek gRNA (g1–g5) flankujących powtórzenia CAG w eksonie 1 hmHTT, a dwie z nich – g1 i g2 wykazały się wysoką aktywnością, w związku z tym wybrano tę właśnie kombinację do wytworzenia RIDE-hmHTT. Następnie przeanalizowano ekspresję białka HTT metodą Western blot, wykazując, że kompleks CRISPR/Cas9 dostarczony za pomocą RIDE pseudotypowanego białkiem VSV-G, w przeciwieństwie do RIDE pseudotypowanego hyRV-G, skutecznie obniżał poziom ekspresji HTT w komórkach HeLa. Dodatkowo trwała inaktywacja zmutowanego genu HTT wynikająca z działania kompleksu CRISPR/Cas9 została potwierdzona

przy użyciu różnych przeciwciał przeciwko HTT zarówno w warunkach in vitro, jak i in vivo. Ponadto wykorzystanie sekwencjonowania trzeciej generacji wykazało, że dominującą modyfikacją była delecja o długości 128 par zasad, stanowiąca 25,54% wszystkich obserwowanych zdarzeń. Następnie w celu oceny zmian masy ciała oraz analizy zachowania wstrzyknięto cząstki RIDE pseudotypowane białkiem hyRV-G do obu półkul prążkowia u heterozygotycznych myszy Q175 w wieku 2 miesięcy, co pozwoliło zaobserwować istotnie większą masę ciała w porównaniu z myszami kontrolnymi po 6 miesiącach od podania. Dodatkowo przeprowadzono analizę porównawczą wybranych parametrów u myszy typu dzikiego oraz myszy Q175, którym podano system RIDE dostarczający ukierunkowany na HTT kompleks CRISPR/Cas9, w której wykazano, że myszy Q175 leczone RIDE-hmHTT wykazywały istotną poprawę w zakresie liczby ruchów kończyn przednich, tendencję do skrócenia czasu potrzebnego na pokonanie siatki, a także istotne zmniejszenie liczby ześlizgnięć łap oraz liczby kroków w porównaniu z myszami Q175 stanowiącymi próbę kontrolną [26].

7. Potencjalne wykorzystanie technologii CRISPR/Cas9 w HD w przyszłości oraz związane z nim ograniczenia.

W celu sprawdzenia potencjalnego zastosowania omawianej metody na ludziach przeprowadzono badanie bezpieczeństwa na modelach naczelnych innych niż człowiek (ang. NHPs – Non-Human Primates). W celu oceny, czy kompleks CRISPR/Cas9 może obniżać ekspresję HTT u NHPs, wykonano analizę Western blot w obrębie skorupy u jednego reprezentatywnego osobnika, która wykazała, że ekspresja białka HTT była obniżona po stronie poddanej iniekcji RIDE dostarczającego kompleks CRISPR/Cas9 w porównaniu do strony kontrolnej, gdzie podano bufor fosforanowy z solą fizjologiczną. Dodatkowo, po przeanalizowaniu próbek pobranych z okolicy skorupy obu półkul mózgowych 21 dni po iniekcji stwierdzono jedynie nieznaczny wzrost ekspresji interleukiny 6 (IL-6) oraz interleukiny 1β (IL-1β) po stronie poddanej iniekcji systemu RIDE dostarczającego kompleks CRISPR/Cas9. Do analizy została również pobrana surowica zarówno przed iniekcją, jak i w 1, 14 i 21 dniu po iniekcji w celu oceny, czy administracja systemu może powodować uszkodzenie wątroby, lecz nie stwierdzono w niej istotnych zmian w poziomach aminotransferazy alaninowej (ALT) ani aminotransferazy asparaginianowej (AST), co łącznie z pozostałymi wynikami wskazało, że zastosowanie systemu RIDE jako nośnika kompleksu CRISPR/Cas9 nie powodowało istotnego ryzyka ogólnoustrojowego u naczelnych innych niż człowiek [26]. Mimo perspektyw na wykorzystanie w przyszłości, technologia CRISPR/Cas9 ma jednak kilka istotnych ograniczeń.

Przede wszystkim indukuje ona pęknięcia dwuniciowe DNA w celu inicjacji edycji genetycznej, które z kolei mogą aktywować szlaki odpowiedzi na uszkodzenia DNA, obejmujące białka supresorowe nowotworów, oraz mogą wiązać się z ryzykiem indukcji translokacji chromosomowych i ich rearanżacji. Istnieje także ryzyko, iż pęknięcia DNA wywołane przez Cas9 mogą prowadzić do wychwytu wektorów i ich integracji z genomem. Kolejnym ograniczeniem Cas9 jest możliwość rozpoznawania miejsca poza celem (*off-target*), co umożliwia wystąpienie niezamierzonych mutacji oraz kumulacji efektów *off-target* w czasie [27]. Dwuniciowe pęknięcia DNA, w szczególności w pluripotencjalnych komórkach macierzystych, mogą również aktywować szlak p53, co prowadzić może m.in. do apoptozy komórek docelowych [28]. Finalnie, Cas9 może być rozpoznawany jako białko obce przez układ odpornościowy, co wywołuje ryzyko wystąpienia odpowiedzi immunologicznej, prowadzącej do różnych skutków, w tym potencjalnej eliminacji zmodyfikowanych przez niego komórek [27]. Aby uniknąć ryzyka związanego z generowaniem niebezpiecznych pęknięć, obecne badania koncentrują się na opracowaniu technologii, takich jak edytory zasad, które umożliwiają precyzyjną wymianę pojedynczych zasad w DNA bez generowania pęknięć dwuniciowych i bez konieczności użycia egzogennych matryc naprawczych [29]. Równocześnie poszukiwana jest alternatywa dla wektorów wirusowych, które wykazują wysoką immunogenność i ryzyko losowej insercji transgenów. Obiecującą strategię stanowi wewnątrzkomórkowe dostarczanie gotowych kompleksów rybonukleoproteinowych zamkniętych w nanocząstkach lipidowych, co pozwala na zminimalizowanie czasu ekspozycji na działanie edytora i drastycznie ogranicza ryzyko mutacji niespecyficznych [30].

8. Podsumowanie

Choroba Huntingtona (HD) jest schorzeniem neurodegeneracyjnym o jednoznacznym podłożu genetycznym, wynikającym z ekspansji powtórzeń CAG w genie HTT, co prowadzi do powstawania toksycznej, zmutowanej huntingtyny i postępującej degeneracji neuronów. Obecnie stosowane metody leczenia HD mają charakter wyłącznie objawowy i nie wpływają na przyczynę choroby, co uzasadnia konieczność poszukiwania terapii ukierunkowanych na poziom molekularny. Technologia CRISPR/Cas9 stanowi przełomowe narzędzie edycji genomu, umożliwiające precyzyjną modyfikację DNA poprzez mechanizmy naprawy NHEJ oraz HDR, co pozwala na potencjalne wyciszenie lub korektę zmutowanego genu HTT. Pomimo obiecujących wyników, technologia CRISPR/Cas9 nadal wiąże się z istotnymi ograniczeniami, takimi jak ryzyko efektów *off-target*, możliwość rearanżacji

chromosomowych, reakcje immunologiczne oraz potencjalna integracja materiału genetycznego z wektorów wirusowych. W związku z tym konieczne są dalsze badania nad zwiększeniem swoistości, bezpieczeństwa oraz optymalizacją systemów dostarczania CRISPR/Cas9, zanim możliwe będzie ich rutynowe zastosowanie w terapii choroby Huntingtona u ludzi.

Referencje

[1] Lee D, Choi YH, Seo J, Kim JK, Lee SB. Discovery of new epigenomics-based biomarkers and the early diagnosis of neurodegenerative diseases. Ageing Res Rev. 2020 Aug;61:101069. doi: 10.1016/j.arr.2020.101069. Epub 2020 May 19. PMID: 32416267.

[2] Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017 Jul 5;9(7):a028035. doi: 10.1101/cshperspect.a028035. PMID: 28062563; PMCID: PMC5495060.

[3] Forrest SL, Kovacs GG. Current concepts and molecular pathology of neurodegenerative diseases. Pathology. 2025 Mar;57(2):178-190. doi: 10.1016/j.pathol.2024.10.006. Epub 2024 Nov 14. PMID: 39672768.

[4] O'Day DH. The Search for a Universal Treatment for Defined and Mixed Pathology Neurodegenerative Diseases. Int J Mol Sci. 2024 Dec 14;25(24):13424. doi: 10.3390/ijms252413424. PMID: 39769187; PMCID: PMC11678063.

[5] Zhang J, Chen Z, Chen H, Deng Y, Li S, Jin L. Recent Advances in the Roles of MicroRNA and MicroRNA-Based Diagnosis in Neurodegenerative Diseases. Biosensors (Basel). 2022 Nov 24;12(12):1074. doi: 10.3390/bios12121074. PMID: 36551041; PMCID: PMC9776063.

[6] Nuzzo D, Girgenti A, Palumbo L, Naselli F, Bavetta M, Marfia G, Picone P. Vesicles: New Advances in the Treatment of Neurodegenerative Diseases. Int J Mol Sci. 2024 Nov 26;25(23):12672. doi: 10.3390/ijms252312672. PMID: 39684383; PMCID: PMC11641380.

[7] Gusella JF, Lee JM, MacDonald ME. Huntington's disease: nearly four decades of human molecular genetics. Hum Mol Genet. 2021 Oct 1;30(R2):R254-R263. doi: 10.1093/hmg/ddab170. PMID: 34169318; PMCID: PMC8490011.

[8] Jiang A, Handley RR, Lehnert K, Snell RG. From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years of Huntington's Disease Research. Int J Mol Sci. 2023 Aug 21;24(16):13021. doi: 10.3390/ijms241613021. PMID: 37629202; PMCID: PMC10455900.

[9] Donaldson J, Powell S, Rickards N, Holmans P, Jones L. What is the Pathogenic CAG Expansion Length in Huntington's Disease? J Huntingtons Dis. 2021;10(1):175-202. doi: 10.3233/JHD-200445. PMID: 33579866; PMCID: PMC7990448.

[10] Tong H, Yang T, Xu S, Li X, Liu L, Zhou G, Yang S, Yin S, Li XJ, Li S. Huntington's Disease: Complex Pathogenesis and Therapeutic Strategies. Int J Mol Sci. 2024 Mar 29;25(7):3845. doi: 10.3390/ijms25073845. PMID: 38612657; PMCID: PMC11011923.

[11] Kim A, Lalonde K, Truesdell A, Gomes Welter P, Brocardo PS, Rosenstock TR, Gil-Mohapel J. New Avenues for the Treatment of Huntington's Disease. Int J Mol Sci. 2021 Aug 4;22(16):8363. doi: 10.3390/ijms22168363. PMID: 34445070; PMCID: PMC8394361.

[12] Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, Radu CI, Vladâcenco O, Roza E, Costăchescu B, Grumezescu AM, Teleanu RI. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. Int J Mol Sci. 2022 May 25;23(11):5938. doi: 10.3390/ijms23115938. PMID: 35682615; PMCID: PMC9180653.

[13] Wiprich MT, Bonan CD. Purinergic Signaling in the Pathophysiology and Treatment of Huntington's Disease. Front Neurosci. 2021 Jul 1;15:657338. doi: 10.3389/fnins.2021.657338. PMID: 34276284; PMCID: PMC8281137.

[14] Mühlbäck A, Hoffmann R, Pozzi NG, Marziniak M, Brieger P, Dose M, Priller J. Psychiatrische Symptome der Huntington-Krankheit [Psychiatric symptoms of Huntington's disease]. Nervenarzt. 2024 Sep;95(9):871-884. German. doi: 10.1007/s00115-024-01728-z. Epub 2024 Aug 30. PMID: 39212681; PMCID: PMC11374876.

[15] Mehanna R, Jankovic J. Systemic Symptoms in Huntington's Disease: A Comprehensive Review. Mov Disord Clin Pract. 2024 May;11(5):453-464. doi: 10.1002/mdc3.14029. Epub 2024 Mar 26. PMID: 38529740; PMCID: PMC11078495.

[16] Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, Pringsheim T. Prevalence and Incidence of Huntington's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Mov Disord. 2022 Dec;37(12):2327-2335. doi: 10.1002/mds.29228. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36161673; PMCID: PMC10086981.

[17] Ohlmeier C, Saum KU, Galetzka W, Beier D, Gothe H. Epidemiology and health care utilization of patients suffering from Huntington's disease in Germany: real world evidence based on German claims data. BMC Neurol. 2019 Dec 10;19(1):318. doi: 10.1186/s12883-019-1556-3. PMID: 31823737; PMCID: PMC6905058.

[18] Briem S, Stefansdottir V, Jónsson JJ, Sveinsson O, Sveinsson O. The Epidemiology of Huntington's Disease in Iceland. Eur Neurol. 2025;88(2):64-70. doi: 10.1159/000546150. Epub 2025 Apr 29. PMID: 40300581; PMCID: PMC12162110.

[19] Erkkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018 Apr 2;10(4):a033118. doi: 10.1101/cshperspect.a033118. PMID: 28716886; PMCID: PMC5880171.

[20] Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC. Huntington's Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5;7(7):a024240. doi: 10.1101/cshperspect.a024240. PMID: 27940602; PMCID: PMC5495055.

[21] Redman M, King A, Watson C, King D. What is CRISPR/Cas9? Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2016 Aug;101(4):213-5. doi: 10.1136/archdischild-2016-310459. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27059283; PMCID: PMC4975809.

[22] Leonova EI, Gainetdinov RR. CRISPR/Cas9 Technology in Translational Biomedicine. Cell Physiol Biochem. 2020 Apr 17;54(3):354-370. doi: 10.33594/000000224. PMID: 32298553.

[23] Hryhorowicz M, Lipiński D, Zeyland J, Słomski R. CRISPR/Cas9 Immune System as a Tool for Genome Engineering. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2017 Jun;65(3):233-240.

[24] Tyumentseva M, Tyumentsev A, Akimkin V. CRISPR/Cas9 Landscape: Current State and Future Perspectives. Int J Mol Sci. 2023 Nov 8;24(22):16077. doi: 10.3390/ijms242216077. PMID: 38003266; PMCID: PMC10671331.

[25] Tabrizi SJ, Estevez-Fraga C, van Roon-Mom WMC, Flower MD, Scahill RI, Wild EJ, Muñoz-Sanjuan I, Sampaio C, Rosser AE, Leavitt BR. Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease: lessons learned and future opportunities. Lancet Neurol. 2022 Jul;21(7):645-658. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00121-1. PMID: 35716694; PMCID: PMC7613206.

[26] Ling S, Zhang X, Dai Y, Jiang Z, Zhopodvinu X, Lu S, Qian X, Liu J, Selfjord N, Satir TM, Lundin A, Touza JL, Firth M, Van Zuydam N, Bilican B, Akcakaya P, Hong J, Cai Y. Customizable virus-like particles deliver CRISPR-Cas9 ribonucleoprotein for effective ocular neovascular and Huntington's disease gene therapy. Nat Nanotechnol. 2025 Apr;20(4):543-553. doi: 10.1038/s41565-024-01851-7. Epub 2025 Feb 10. PMID: 39930103; PMCID: PMC12015117.

[27] Tan K, Siller DDB, Xiong AY, Wang AXA, McCallister TX, Mummadi S, St John LA, Lee TK, Carrillo A, Renshaw DG, Zhou RH, Lim CKW, He J, Fields CJ, Hayden MR, Gaj T. Treatment of Huntington's disease with a pan-HTT-targeting CRISPR nuclease. bioRxiv [Preprint]. 2025 Dec 22:2025.12.20.695720. doi: 10.64898/2025.12.20.695720. PMID: 41509407; PMCID: PMC12776121.

[28] Ding S, Liu J, Han X, Tang M. CRISPR/Cas9-Mediated Genome Editing in Cancer Therapy. Int J Mol Sci. 2023 Nov 15;24(22):16325. doi: 10.3390/ijms242216325. PMID: 38003514; PMCID: PMC10671490.

[29] Duan W, Urani E, Mattson MP. The potential of gene editing for Huntington's disease. Trends Neurosci. 2023 May;46(5):365-376. doi: 10.1016/j.tins.2023.02.005. Epub 2023 Mar 10. PMID: 36907678; PMCID: PMC10121915.

[30] Yashooa RK, Nabi AQ, Smail SW, Azeez SS, Nooh WA, Mustafa SA, Al-Farha AA, Capitanio N, Shekha MS. CRISPR-Cas technologies in neurodegenerative disorders: mechanistic insights, therapeutic potential, and translational challenges. Front Neurol. 2026 Jan 27;16:1737468. doi: 10.3389/fneur.2025.1737468. PMID: 41674784; PMCID: PMC12887895.

PRZESZCZEP MIKROBIOTY JELITOWEJ JAKO INNOWACYJNA METODA LECZENIA ZABURZEŃ NEUROLOGICZNYCH

Amelia Stręk, Dorota Porzucek, Maria Starosta, Martyna Sitek, Kamila Siemek, Natalia Stankowska

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

Abstrakt: Mikrobiota jelitowa jest dynamicznym i funkcjonalnie integralnym elementem organizmu człowieka, którego oddziaływanie wykracza poza przewód pokarmowy, obejmując regulację procesów metabolicznych, immunologicznych oraz neurobiologicznych. Narastająca liczba doniesień naukowych wskazuje na jej kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy ogólnoustrojowej, ze szczególnym uwzględnieniem modulacji czynności ośrodkowego układu nerwowego za pośrednictwem osi mikrobiota–jelita–mózg. Mechanizmy tej złożonej komunikacji obejmują szlaki neuronalne, immunologiczne, metaboliczne oraz endokrynne, w których istotne znaczenie przypisuje się metabolitom bakteryjnym, w tym krótkołańcuchowym kwasom tłuszczowym, a także wpływowi mikrobioty na syntezę neuroprzekaźników i regulację odpowiedzi zapalnej. Zaburzenia równowagi mikrobiologicznej jelit, określane mianem dysbiozy, prowadzą do licznych konsekwencji ogólnoustrojowych, takich jak zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej, nasilenie procesów zapalnych oraz zaburzenia sygnalizacji w obrębie osi jelito–mózg. Zjawiska te odgrywają istotną rolę w patogenezie chorób neurologicznych i neuropsychiatrycznych, w tym choroby Parkinsona, choroby Alzheimera, stwardnienia rozsianego, depresji, zaburzeń ze spektrum autyzmu oraz schizofrenii. Dysbioza wpływa na przebieg tych jednostek chorobowych poprzez modulację neurozapalenia, zaburzenia neurotransmisji oraz zmianę metabolizmu substancji farmakologicznych. W kontekście powyższych zaburzeń istotnego znaczenia nabiera przeszczep mikrobioty jelitowej (ang. *fecal microbiota transplantation, FMT*), stanowiący strategię terapeutyczną ukierunkowaną na przywrócenie równowagi mikrobiologicznej oraz odbudowę funkcji mikrobioty. Metoda ta znajduje zastosowanie przede wszystkim w stanach związanych z dysbiozą, w tym w chorobach neurologicznych, gdzie jej działanie obejmuje redukcję stanu zapalnego, poprawę integralności bariery jelitowej i bariery

krew–mózg oraz modulację procesów neurobiologicznych. Dostępne wyniki badań wskazują na możliwość poprawy funkcji motorycznych, poznawczych i behawioralnych, a także wpływ na przebieg choroby poprzez oddziaływanie na kluczowe mechanizmy patogenetyczne. Pomimo obiecujących rezultatów, zastosowanie FMT wymaga dalszych badań w zakresie bezpieczeństwa, standaryzacji procedur oraz personalizacji terapii, co może w przyszłości umożliwić jego szersze wykorzystanie w leczeniu chorób neurologicznych związanych z dysfunkcją osi jelito–mózg.

Słowa kluczowe: choroby neurologiczne, dysbioza, przeszczep mikrobioty jelitowej

Abstract: The gut microbiota constitutes a dynamic and functionally integral component of the human organism, whose effects extend beyond the gastrointestinal tract to include the regulation of metabolic, immunological, and neurobiological processes. A growing body of scientific evidence highlights its crucial role in maintaining systemic homeostasis, particularly in the modulation of central nervous system activity via the gut–brain axis. The mechanisms underlying this complex bidirectional communication involve neuronal, immunological, metabolic, and endocrine pathways, in which bacterial metabolites—especially short-chain fatty acids—play a pivotal role, alongside the microbiota's influence on neurotransmitter synthesis and the regulation of inflammatory responses. Disruptions in the microbial balance of the gut, referred to as dysbiosis, lead to numerous systemic consequences, including increased intestinal permeability, exacerbation of inflammatory processes, and impaired signaling within the gut–brain axis. These alterations are implicated in the pathogenesis of various neurological and neuropsychiatric disorders, including Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, depression, autism spectrum disorders, and schizophrenia. Dysbiosis contributes to disease progression through modulation of neuroinflammation, disruption of neurotransmission, and alterations in drug metabolism. In this context, fecal microbiota transplantation (FMT) has emerged as a therapeutic strategy aimed at restoring microbial balance and re-establishing the functional integrity of the gut microbiome. This intervention is primarily applied in conditions associated with dysbiosis, including neurological disorders, where its effects include the reduction of inflammation, enhancement of intestinal and blood–brain barrier integrity, and modulation of neurobiological processes. Available evidence suggests that FMT may improve motor, cognitive, and behavioral functions, as well as influence disease progression by targeting key pathogenic mechanisms. Despite these promising findings, the clinical application of FMT requires further investigation regarding long-term safety, procedural standardization, and therapeutic personalization, which may ultimately enable its broader use in the management of neurological disorders associated with dysfunction of the gut–brain axis.

Keywords: neurological dysfunctions, dysbiosis, fecal matter transplant

1. Wstęp

W ostatnich latach mikrobiota jelitowa stała się jednym z kluczowych obszarów badań w medycynie, ale też neurobiologii i psychiatrii ponieważ coraz wyraźniej wykazuje się jej udział nie tylko w regulacji procesów trawiennych i odpornościowych, ale również modulację czynności ośrodkowego układu nerwowego. Współcześnie mikrobiotę jelitową uznaje się za funkcjonalny element organizmu, porównywany niekiedy dodatkowego narządu ze względu na jej rozległy wpływ metaboliczny immunologiczny i neuroregulacyjny.

Mianem mikrobioty określa się zbiór mikroorganizmów zasiedlających organizm gospodarza, obejmujący bakterie, archeony, wirusy oraz organizmy eukariotyczne. W obrębie przewodu pokarmowego dominującą frakcję stanowią bakterie, które ilościowo i funkcjonalnie odgrywają najważniejszą rolę. Mikrobiota jelitowa jest układem dynamicznej wspólnoty biologiczną, której skład zależy od wieku, czynników genetycznych, sposobu żywienia, stosowanych leków, ekspozycji środowiskowych, strachu, stanu psychicznego, chorób współistniejących oraz przebytych infekcji. Do głównych rodzajów bakterii występujących w jelicie należą bakterie z typu *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinomycetota*. Rozmieszczenie mikroorganizmów różni się w zależności od odcinka przewodu pokarmowego.

2. Wiadomości ogólne – mikrobiota jelitowa

2.1. Rozwój mikrobioty

Podczas porodu drogami natury dziecko zostaje skolonizowane drobnoustrojami pochodzącymi z dróg rodnych matki. W takich warunkach we wczesnej kolonizacji istotną rolę odgrywają między innymi rodzaje *Bifidobacterium, Lactobacillus, Prevotella*. U noworodków urodzonych przez cięcie cesarskie, początkowa kolonizacja przypomina mikrobiotę skóry matki oraz drobnoustroje środowiskowe. Oznacza to, że sam mechanizm porodu wpływa na trajektorię rozwoju mikrobioty jelitowej. W kolejnych etapach życia jej skład jest modulowany przez sposób żywienia. U niemowląt karmionych piersią obserwuje się mniejszą różnorodność mikrobiologicznym, lecz większą stabilność składu. Wprowadzanie pokarmów stałych stanowi punkt zwrotny w jej dojrzewaniu, ponieważ prowadzi do wzrostu różnorodności drobnoustrojów i zwiększenia udziału bakterii beztlenowych, zwłaszcza należące do typu *Firmicutes.* Około trzeciego roku życia mikrobiota zaczyna przypominać wzorzec charakterystyczny dla osób dorosłych. W wieku dorosłym utrzymuje się względnie stabilny rdzeń mikrobioty, który mimo wszystko nadal jest podatny na wpływ

czynników wewnętrznych i zewnętrznych. Do czynników o wpływie na zasiedlające jelito mikroorganizmy należą: dieta - w największym znaczeniu, a także stres, antybiotykoterapia, styl życia, infekcje. W podeszłym wieku dochodzi do spadku różnorodności biologicznej mikrobioty i rozwoju dysbiozy, której towarzyszy zmniejszenie liczby bakterii korzystnych oraz wzrost liczby drobnoustrojów potencjalnie szkodliwych [1].

2.2. Funkcje metaboliczne mikrobioty jelitowej

Mikrobiota jelitowa pełni rozległe funkcje metaboliczne, bez których utrzymanie homeostazy organizmu jest znacznie utrudnione. Do podstawowych ról należy fermentacja niestrawionych składników pożywienia, zwłaszcza włókien pokarmowych, prowadząca do powstania licznych bioaktywnych metabolitów. Szczególne znaczenie mają krótko łańcuchowe kwasy tłuszczowe - SCFA (*short-chain fatty acids*). Metabolity te pełnią rolę pośredników między mikrobiotą a gospodarzem. Mogą aktywować receptory sprzężone z białkiem G i modulować wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe, a także działać jako inhibitory deacetylaz histonowych - w konsekwencji oddziałują na układ immunologiczny, integralność bariery jelitowej i funkcjonowanie komórek glejowych.

Metabolity wpływające na aktywność neurobiologiczną powstają przez wpływ bakterii na metabolizm tryptofanu, który jest prekursorem serotoniny – zmiany w jego przemianach mogą modyfikować aktywność osi jelita-mózg, regulację nastroju oraz odpowiedź zapalną [1].

2.3. Oś jelito-mózg

Jest to złożony dwukierunkowy układ komunikacyjny łączący przewód pokarmowy z ośrodkowym układem nerwowym - OUN. Obejmuje ona centralny układ nerwowy, autonomiczny układ nerwowy, jelitowy układ nerwowy, układ immunologiczny, układ endokrynny, mechanizmy chemicznego przekazywania sygnału związane z aktywnością mikroorganizmów jelitowych. Obecnie wiadomo że komunikacja to obejmuje procesy odpowiedzialne za emocje, reakcje stresowe, funkcje poznawcze i regulację zachowania. Współczesna koncepcja osi mikrobiota-jelito-mózg zakłada, że w drobnoustroje jelitowe są aktywnym uczestnikiem tej komunikacji, a nie wyłącznie biernym elementem środowiska jelitowego [1, 3].

2.4. Drogi komunikacji w osi jelito-mózg

2.4.1. Droga neuronalna

Najważniejszym elementem neuronalnej komunikacji pomiędzy jelitem a mózgiem jest nerw błędny, będący głównym składnikiem przywspółczulnego układu nerwowego. Stanowi on podstawową drogę przewodzenia sygnałów aferentnych z przewodu pokarmowego do mózgu. W obrębie jelita komórki enteroendokrynne tworzą połączenia synaptyczne z włóknami eferentnymi nerwu błędnego. Odbierają one sygnały wtórne generowane przez komórki nabłonkowe i enteroendokrynne w odpowiedzi na obecność metabolitów bakteryjnych. Metabolity takie jak indole, mogą pobudzać komórki jelitowe do wydzielania neuroaktywnych peptydów oraz serotoniny, z których sygnał jest następnie przekazywany przez nerw błędny do mózgu [1].

Znaczenie nerwu błędnego potwierdzają badania w których efekty behawioralne wywoływane przez określone szczepy probiotyczne zanikały po wagotomii. Wskazuje to, że integralność tej drogi jest warunkiem wystąpienia efektów przeciwlękowych i przeciwdepresyjnych związanych z mikrobiotą. Co więcej, stymulacja nerwu błędnego może wzmacniać ekspresję białek połączeń ścisłych w barierze jelitowej, uszczelniając je oraz działać przeciwzapalnie poprzez modulację aktywności makrofagów [1, 3].

2.4.2. Droga immunologiczna

Mikrobiota jelitowa oddziałuje na odporność wrodzoną i nabytą. W odporności wrodzonej ważną rolę odgrywa mikroglej - wyspecjalizowane komórki odpornościowe OUN, oraz receptory TLR4.

Wykazano, że prawidłowa mikrobiota jelit jest konieczna do dojrzewania i prawidłowego funkcjonowania mikrogleju, a jej brak prowadzi do zaburzeń odpowiedzi immunologicznej w OUN. W odporności nabytej istotne znaczenie mają limfocyty Th17, które pomagają utrzymać integralność nabłonka jelitowego. Niektóre bakterie osi jelitowej nasilają ich różnicowanie co może wpływać na rozwój zaburzeń depresyjnych, neurorozwojowych i lękowych - dlatego tak ważne jest utrzymanie prawidłowej równowagi w obrębie bakterii kolonizujących jelita [1].

2.4.3. Droga metaboliczna

Do podstawowych ról mikrobioty należy fermentacja niestrawionych składników pożywienia. Do metabolitów o szczególnym znaczeniu, zwłaszcza w zaburzeniach neurologicznych zaliczamy krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe - octan, propionian, maślan. Metabolity pełnią rolę pośredników między mikrobiotą a gospodarzem. Maślan wykazuje działanie przeciwzapalne wobec aktywowanych komórek mikrogleju, natomiast krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe jako całość odgrywają rolę w utrzymaniu homeostazy mikrogleju. Propionian może wpływać na komórki astrogleju, a także zachowanie i funkcje sensoryczną motoryczne [1].

2.4.4. Droga endokrynna

Endokrynna droga komunikacji obejmuje głównie komórki enteroendokrynne i oś podwzgórze-przysadka-nadnercza - HPA (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*). Komórki enteroendokrynne wydzielają liczne hormony i neuroaktywne mediatory, takie jak serotonina, GLP-1, grelina, cholecystokinina, peptyd YY. Substancje te wpływają na funkcje trawienne, motorykę przewodu pokarmowego, apetyt oraz sygnalizację do struktur mózgowych. Co istotne, komórki te reagują na metabolity bakteryjne i mogą przekazywać uzyskane informacje do mózgu zarówno drogą hormonalna, jak i poprzez sygnalizację neuronami nerwu błędnego [1].

Mikrobiota wpływa również na funkcjonowanie osi HPA, która odpowiada za regulację reakcji stresowej – w modelach germ-free brak mikrobioty wiązał się z nadmierną aktywnością osi i nasilonym wyrzutem hormonów stymulujących reakcję stresową. Reintrodukcja mikroorganizmów we wczesnym okresie rozwoju mogła znormalizować te zaburzenia, co wskazuje na krytyczne znaczenie sygnałów mikrobiologicznych dla dojrzewania osi stresowej [1, 3].

2.4.5. Neurotransmitery pochodzenia mikrobiologicznego

GABA jest głównym neuroprzekaźnikiem hamującym w OUN, odgrywającym ważną rolę w patofizjologii depresji, lęku, autyzmu, schizofrenii. W obrębie jelita jego produkcję przypisuje się między innymi *Lactobacillus brevis* i *Bifidobacterium dentium.* Wykazano, że wpływ bakterii na sygnalizację GABA może być częściowo zależny od integralności nerwu błędnego. Mikrobiota silnie wpływa na syntezę serotoniny obwodowej, przez regulacje dostępności tryptofanu. Tym samym bakterie jelitowe mogą pośrednio modulować nastrój, motorykę jelit i odpowiedź na stres. Bakterie jelitowe mogą wpływać na biosyntezę dopaminy i noradrenaliny, chociaż bezpośredni wpływ katecholamin wyprodukowanych na obwodzie na ośrodkowy układ nerwowy pozostaje nieznany.

Prawdopodobnie może zwiększać dostępność substratów do syntezy i pośrednio modulować metabolizm katecholaminy w mózgu. Jest to jedna z dziedzin dalej słabo zgłębionych, wymagających dalszych badań. Niektóre bakterie - zwłaszcza *Lactobacillus* reuteri posiadają zdolność do syntezy histaminy, która odgrywa ważną rolę immunomodulującą i neuroregulacyjną – wpływa na procesy czuwania, funkcje poznawcze, rytm dobowy. Histamina pochodzenia mikrobiologicznego może także uczestniczyć w utrzymaniu integralności bariery jelitowej, co jest kluczowe do utrzymania prawidłowej czynności immunologicznej organizmu [1].

2.5. Rozwój neurologiczny a mikrobiota jelitowa

Metabolity bakteryjne, szczególnie krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, promują proliferację i różnicowanie komórek progenitorowych układu nerwowego. Wskazano również, że cząsteczki pochodzenia bakteryjnego mogą przenikać przez łożysko i wpływać na rozwijający się mózg płodu. Peptydoglikan ściany komórkowej bakterii może nasilać neuroproliferację, prowadząc określonych warunkach do zmian behawioralnych u potomstwa. Mikrobiota jest niezbędna dla prawidłowego dojrzewania mikrogleju, jej brak skutkuje niedojrzałym fenotypem tych komórek, zaburzoną odpowiedzią immunologiczną i nieprawidłową regulacją neurozapalną. U zwierząt pozbawionych mikrobioty stwierdzono obniżoną ekspresję białek połączeń ścisłych – okludyny i klaudyny-5, co skutkowało zwiększoną przepuszczalność bariery krew-mózg. Kolonizacja jelita mogła odwracać te procesy [1, 3].

Prawidłowy skład drobnoustrojów w mikrobiocie jelitowej wpływa na ekspresję genów związanych z dojrzewaniem oligodendrocytów i tworzeniem mieliny, szczególnie w korze przedczołowej, która dojrzewa relatywnie późno i jest wrażliwe na

zaburzenia środowiskowe. Zakłócenia składu mikrobioty we wczesnym okresie życia mogą więc prowadzić do trwałych zmian w funkcjonowaniu mózgu. Wyniki te zwróciły uwagę badaczy na próby wykorzystywania metod leczenia dysbiozy mikrobioty jelitowej u osób z chorobami demielinizacyjnymi [1].

3. Dysbioza

Dysbioza oznacza stan zaburzenia równowagi między mikroorganizmami zamieszkującymi ludzki przewód pokarmowy. Obejmuje spadek różnorodności drobnoustrojów, ubytek mikroorganizmów korzystnych lub nadmierny wzrost drobnoustrojów szkodliwych. Zjawisko to ma znaczenie ogólnoustrojowe [2, 3].

Czynnikami wywołującymi dysbiozę w głównej mierze jest dieta i styl życia – niewłaściwe wzorce żywieniowe takie jak spożywanie pokarmów wysokotłuszczowych i ubogich w błonnik sprzyja rozwojowi bakterii potencjalnie patogennych. Zaburzenia mikrobioty, w tym indukowane dietą, mogą stanowić przyczyny chorób metabolicznych. Innymi częstymi czynnikami jest stosowanie antybiotykoterapii, która szczególnie jeśli jest długotrwała, może powodować trwałe zmiany mikrobiomu jelit. Przewlekłe procesy zapalne i infekcje także wpływają na równowagę mikrobiologiczną. Czynnikami niezależnymi od stylu życia są między innymi predyspozycje genetyczne gospodarza na podatność na dysbiozę, różnice populacyjne, wiek i stan zdrowia [2, 3].

3.1. Konsekwencje chorobowe dysbiozy

W głównej mierze są to choroby przewodu pokarmowego takie jak zespół jelita drażliwego, w którym stwierdza się obniżenie różnorodności mikrobioty jelitowej - wpływa negatywnie na motorykę jelit, nadwrażliwość trzewną oraz oś mózg-jelito, częstym powikłaniem są też nieswoiste choroby zapalne jelit - dochodzi do spadku liczby bakterii symbiotycznych, zmniejszenia ilości korzystnych metabolitów, białek utrzymujących integralność nabłonka jelitowego i wzrostu bakterii patogennych, co podtrzymuje przewlekły stan zapalny. Dodatkowo niektóre drobnoustroje uszkadzają bariery śluzowe, przez co ułatwiają translokacje toksyn pokarmowych i antygenów bakteryjnych nasilając odpowiedź immunologiczną. Dysbioza także sprzyja karcynogenezie poprzez uszkodzenie bariery jelitowej, zaburzenia metaboliczne i aktywację szlaków proliferacyjnych, co jest konsekwencją między innymi zmniejszonej syntezy SCFA. Nadmiar niektórych bakterii oraz metabolitów, takich jak taurodeoksycholan promuje rozwój raka jelita grubego [2].

Dysbioza promuje także choroby metaboliczne takie jak otyłość, cukrzyca typu drugiego – obserwuje się wzrost stężenia LPS, aktywację TLR4, NF-κB, co nasila stan zapalny i zaburzenia wydzielania insuliny. Zaburzenia w obrębie krótko łańcuchowych kwasów tłuszczowych wpływają na insulinowrażliwość, sekrecję GLP-1, peptydu YY, które regulują uczucie sytości i kontrolują poziom glukozy we krwi [2, 3].

Dysbioza poprzez zmniejszenie ilości białek integrujących barierę jelitową, sprzyja przenikaniu antygenów bakteryjnych i ich metabolitów do krwiobiegu, co może nadmiernie aktywować układ odpornościowy. W przewlekłej pokrzywce spontanicznej stwierdzono niską różnorodność mikrobioty, zmniejszoną produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. W chorobach Autoimmunologicznych opisywano nasilenie objawów RZS, SM, AZS, łuszczycy [2].

Prawidłowa mikrobiota uczestniczy także w przemianie choliny, fosfatydylocholiny i karnityny do TMAO, który reguluje gospodarkę cholesterolu i kwasów żółciowych oraz aktywuje MAPK i NF-κB. LPS, nadmiernie syntezowany w stanach dysbiozy może aktywować TLR4, powodując stres oksydacyjny śródbłonka i zapalenie naczyń, niosąc za sobą konsekwencje kardiologiczne. Z kolei propionian i maślan produkowane przez mikrobiotę w równowadze wykazują działanie ochronne wobec nadciśnieniowego uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego. Dysbioza może nasilać też procesy zapalne i uczestniczyć w patogenezie astmy, POChP, włóknienia płuc i innych chorób płucnych [2, 3].

3.2. Rodzaje leczenia dysbiozy

Leczenie dysbiozy mikrobioty jelitowej opiera się na wielokierunkowej modulacji ekosystemu jelitowego, obejmującej zarówno przywracanie prawidłowego składu mikrobioty, jak i odbudowę jej funkcji metabolicznych oraz immunologicznych. Współczesne podejście terapeutyczne zakłada, że skuteczna interwencja wynika z kompleksowej regulacji mikrobiomu poprzez różne mechanizmy biologiczne, co może wpływać na przebieg chorób związanych z dysbiozą. Istotne miejsce w tym postępowaniu zajmują probiotyki i prebiotyki. Probiotyki, definiowane jako żywe mikroorganizmy wywierające korzystny efekt zdrowotny przy odpowiednim podaniu, działają wielokierunkowo: produkują metabolity przeciwzapalne, hamują wzrost patogenów poprzez konkurencję o nisze ekologiczne i substraty odżywcze, wspomagają odbudowę bariery jelitowej oraz modulują odpowiedź immunologiczną, wpływając na proliferację i różnicowanie komórek odpornościowych. Dodatkowo uczestniczą w syntezie składników odżywczych, takich jak aminokwasy, a także zwiększają produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, co obniża pH

środowiska jelitowego i ogranicza rozwój drobnoustrojów patogennych. Chociaż zwykle nie kolonizują przewodu pokarmowego trwale, ich długotrwała suplementacja może prowadzić do przebudowy składu mikrobioty. Mechanizmy ich działania ujmuje się jako efekt addytywny i subtraktywny: pierwszy polega na wzmacnianiu funkcji ochronnych, takich jak produkcja SCFA i poprawa integralności bariery śluzówkowej, drugi zaś obejmuje neutralizację czynników szkodliwych, redukcję stanu zapalnego oraz konkurencję z patogenami. Skuteczność probiotyków może być zależna od szczepu, co tłumaczy zróżnicowane działanie kliniczne w poszczególnych jednostkach chorobowych [2, 3].

Prebiotyki stanowią natomiast substraty selektywnie wykorzystywane przez drobnoustroje jelitowe, między innymi inulinę i fruktooligosacharydy. Ich działanie polega przede wszystkim na stymulacji metabolizmu mikrobioty, co prowadzi do zwiększenia liczby bakterii korzystnych, wzrostu produkcji SCFA, poprawy funkcji bariery jelitowej oraz modulacji odpowiedzi immunologicznej. W odróżnieniu od probiotyków nie wiążą się z wprowadzaniem żywych mikroorganizmów, dlatego charakteryzują się szerszym profilem bezpieczeństwa i mniejszym ryzykiem działań niepożądanych. Ich wpływ na mikrobiotę może mieć charakter bardziej całościowy, ponieważ oddziałują pośrednio na skład dominujących populacji bakteryjnych i związane z nimi funkcje metaboliczne [2].

Kolejną grupę interwencji stanowią synbiotyki i postbiotyki. Synbiotyki łączą probiotyki z prebiotykami, dzięki czemu prebiotyczny substrat wspiera wzrost i aktywność podawanych drobnoustrojów. Ich działanie może mieć charakter synergistyczny lub komplementarny, a celem terapii jest jednoczesna modyfikacja składu mikrobioty i jej funkcji biologicznych. Postbiotyki obejmują z kolei nieżywe drobnoustroje lub ich składniki i metabolity, w tym krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe czy wtórne kwasy żółciowe. Ich zaletą jest większe bezpieczeństwo, szczególnie u chorych z upośledzoną odpornością i u niemowląt, a także łatwiejsza standaryzacja i dłuższa trwałość. Mogą one wzmacniać barierę śluzówkową oraz regulować odpowiedź immunologiczną przez wpływ na wydzielanie białek i szlaki związane z receptorami odpornościowymi [2, 3].

W leczeniu dysbiozy można zastosować również preparaty roślinne stosowane w tradycyjnej medycynie chińskiej, które oddziałują na mikrobiotę poprzez modulację składu drobnoustrojów jelitowych, zwiększanie liczby bakterii produkujących SCFA, poprawę integralności bariery jelitowej oraz ograniczanie stanu zapalnego. Dodatkowo fermentacja preparatów roślinnych z udziałem probiotyków może zwiększać ich skuteczność, zmniejszać działania niepożądane i korzystnie wpływać na mikrobiom jelitowy [2].

Współczesne badania rozwijają także nowe strategie terapeutyczne oparte na metabolitach mikrobioty i inżynierii mikroorganizmów. Szczególną uwagę zwraca się na SCFA, które uczestniczą w regulacji odporności, metabolizmu, neuroprzekaźnictwa i funkcji komórek ośrodkowego układu nerwowego, a także na metabolity tryptofanu wpływające na odpowiedź immunologiczną. Ograniczeniem ich zastosowania pozostają jednak niekorzystne właściwości farmakokinetyczne, dlatego podejmowane są próby zwiększenia ich biodostępności z wykorzystaniem nanotechnologii i metod inżynierii genetycznej. Rozwijane są również mikroorganizmy modyfikowane, zdolne do produkcji substancji terapeutycznych, neutralizacji patogenów lub celowanego dostarczania czynników biologicznie czynnych, co otwiera nowe możliwości leczenia chorób metabolicznych i nowotworowych [2].

Coraz większe znaczenie zyskuje także medycyna personalizowana, wynikająca z dużej zmienności osobniczej mikrobiomu. Podejście to opiera się na analizie składu mikrobioty, charakterystyce czynników środowiskowych i żywieniowych oraz dostosowaniu terapii do indywidualnych cech pacjenta. W tym celu wykorzystuje się nowoczesne techniki obliczeniowe, metagenomikę oraz narzędzia sztucznej inteligencji, które umożliwiają modelowanie zmian mikrobioty i przewidywanie odpowiedzi terapeutycznej. Tego rodzaju strategie mają na celu zwiększenie skuteczności leczenia, ograniczenie działań niepożądanych i rozwój precyzyjnych, zindywidualizowanych metod terapii dysbiozy [2].

Kolejną i najbardziej skuteczną metodą walki z dysbiozą jest przeszczep mikrobioty jelitowej (*fecal matter transplant - FMT*), jest metodą terapeutyczną polegającą na podaniu materiału kałowego pochodzącego od zdrowego dawcy do przewodu pokarmowego biorcy w celu bezpośredniej modyfikacji jego ekosystemu jelitowego i odtworzenia równowagi mikrobiologicznej. Współczesne przeglądy podkreślają, że FMT stał się jedną z najważniejszych interwencji ukierunkowanych na dysbiozę, szczególnie w sytuacjach, w których zaburzenie mikrobioty odgrywa istotną rolę patogenetyczną [3, 4].

Choć zainteresowanie FMT gwałtownie wzrosło w ostatnich dwóch dekadach, najnowsze opracowania wskazują, że metoda ta została po raz pierwszy opisana niemal 70 lat temu, a następnie stopniowo rozwijała się od pojedynczych zastosowań klinicznych do procedury uwzględnianej w nowoczesnych algorytmach leczenia nawrotowych zakażeń *Clostridioides difficile*. W aktualnych przeglądach za ważny etap rozwoju uznaje się także rok 1984, kiedy opisano skuteczne leczenie nawrotowego zakażenia przez doodbytniczy wlew stolca od zdrowego dawcy, a następnie lata 1998–2000, kiedy zaczęto raportować podanie FMT drogą kolonoskopii [4, 5].

Współczesna pozycja FMT w medycynie została dodatkowo wzmocniona przez pojawienie się zatwierdzonych terapii opartych na mikrobiocie. Nowoczesne holistyczne podejście do chorób, szczególnie układu nerwowego i chęć do znalezienia leczenia przyczynowego, mocno wskazuje na przyszły rozwój tego rodzaju terapii [4].

4. Przeszczep mikrobioty jelitowej (FMT)

4.1. Definicja i historia FMT

Przeszczep mikrobioty jelitowej (ang. *fecal microbiota transplantation, FMT*) definiuje się jako procedurę terapeutyczną polegającą na transferze przetworzonej zawiesiny kału od zdrowego, starannie wyselekcjonowanego dawcy do przewodu pokarmowego biorcy w celu przywrócenia prawidłowej struktury i funkcji mikrobioty jelitowej. Mechanizm działania FMT opiera się na odbudowie różnorodności mikrobiologicznej oraz modulacji interakcji gospodarz–mikrobiom, co prowadzi do normalizacji homeostazy jelitowej i odpowiedzi immunologicznej. Metoda ta znajduje ugruntowane zastosowanie kliniczne w leczeniu nawrotowych zakażeń *Clostridioides difficile,* wykazując wysoką skuteczność terapeutyczną [6, 7].

Historia FMT sięga starożytności. Pierwsze udokumentowane zastosowania pochodzą z IV wieku n.e. z Chin, gdzie stosowano tzw. „żółtą zupę" w leczeniu ciężkich biegunek i zatruć pokarmowych. W kolejnych stuleciach obserwowano różne formy wykorzystania materiału kałowego w terapii chorób przewodu pokarmowego, zarówno w medycynie chińskiej, jak i praktykach ludowych [8, 9].

Współczesna era FMT rozpoczęła się w XX wieku, a przełom nastąpił wraz z rozwojem badań nad mikrobiotą jelitową i jej rolą w patogenezie chorób. Od początku XXI wieku FMT zyskało status procedury opartej na dowodach naukowych, a jego zastosowanie rozszerzono na liczne schorzenia związane z dysbiozą, w tym choroby metaboliczne, immunologiczne oraz potencjalnie neurologiczne [10].

Dynamiczny rozwój badań nad FMT wskazuje na jego rosnące znaczenie jako innowacyjnej strategii terapeutycznej w medycynie.

4.2. Przebieg procedury i metody podania FMT

Procedura przeszczepu mikrobioty jelitowej (*FMT*) obejmuje kilka etapów, rozpoczynając od starannej kwalifikacji i badania dawcy w celu wykluczenia chorób zakaźnych oraz zaburzeń metabolicznych. Następnie pobrany materiał kałowy jest odpowiednio przetwarzany (homogenizacja, filtracja) w celu uzyskania zawiesiny

mikrobiologicznej przeznaczonej do podania biorcy [11]. Przed zabiegiem pacjent może wymagać przygotowania jelita, np. poprzez zastosowanie antybiotykoterapii lub środków przeczyszczających.

Przeszczep mikrobioty jelitowej (*FMT*) może być realizowany różnymi drogami podania, które klasyfikuje się zasadniczo na metody obejmujące górny oraz dolny odcinek przewodu pokarmowego, a także formy doustne. Wybór drogi podania ma istotne znaczenie dla skuteczności terapeutycznej, bezpieczeństwa oraz stopnia kolonizacji mikrobioty u biorcy [12, 13].

Najczęściej stosowaną metodą jest podanie FMT drogą dolnego odcinka przewodu pokarmowego, zwłaszcza podczas kolonoskopii, która umożliwia bezpośrednią aplikację zawiesiny mikrobiologicznej do kątnicy lub jelita krętego końcowego. Metoda ta charakteryzuje się wysoką skutecznością kliniczną, sięgającą nawet około 95% w leczeniu nawrotowych zakażeń *Clostridioides difficile* [14]. Alternatywą jest wlew doodbytniczy (*enema*), będący procedurą mniej inwazyjną, jednak wymagającą często powtarzania ze względu na ograniczony zasięg dystrybucji materiału w jelicie grubym [15].

Drogi górnego odcinka przewodu pokarmowego obejmują podanie FMT przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, nosowo-dwunastniczy lub nosowo-jelitowy. Umożliwiają one dostarczenie

mikrobioty do proksymalnych odcinków jelita cienkiego, jednak wiążą się z ryzykiem aspiracji oraz niższą akceptacją pacjentów [16].

Coraz większe znaczenie zyskuje również podanie doustne w postaci kapsułek zawierających przetworzoną mikrobiotę. Metoda ta wykazuje porównywalną skuteczność do kolonoskopii, przy jednoczesnym ograniczeniu inwazyjności procedury i poprawie komfortu pacjenta [14].

Podsumowując, różnorodność metod podania FMT umożliwia ich indywidualne dostosowanie do stanu klinicznego pacjenta oraz wskazań terapeutycznych, co ma kluczowe znaczenie w kontekście rozwijających się zastosowań tej terapii, w tym w chorobach neurologicznych.

4.3. Mechanizm działania FMT

Mechanizm działania przeszczepu mikrobioty jelitowej (*FMT*) jest złożony i wielokierunkowy, obejmując zarówno lokalne efekty w obrębie przewodu pokarmowego, jak i ogólnoustrojowe oddziaływanie poprzez oś jelito–mózg. Podstawowym efektem terapeutycznym jest odbudowa różnorodności mikrobiologicznej oraz przywrócenie prawidłowej struktury mikrobioty jelitowej - eubiozy, co prowadzi do

stabilizacji ekosystemu jelitowego i eliminacji patogenów poprzez konkurencję o nisze ekologiczne i składniki odżywcze [17]. Istotnym elementem działania FMT jest modulacja odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Przeszczepiona mikrobiota wpływa na aktywność komórek układu odpornościowego oraz produkcję cytokin, prowadząc do redukcji stanu zapalnego zarówno w jelicie, jak i poza nim [18]. Równocześnie dochodzi do zwiększenia produkcji metabolitów bakteryjnych, takich jak SCFA, które wzmacniają integralność bariery jelitowej i wykazują działanie przeciwzapalne oraz neuroprotekcyjne [17]. W kontekście zaburzeń neurologicznych kluczowe znaczenie ma wpływ FMT na oś jelito–mózg, obejmującą komunikację neuronalną, immunologiczną i metaboliczną. Mikroorganizmy jelitowe mogą modulować syntezę neuroprzekaźników oraz wpływać na aktywność mikrogleju i procesy neurozapalne, co przekłada się na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego [18, 19]. Badania eksperymentalne wskazują również na zdolność FMT do modyfikowania sygnalizacji glejowej i poprawy funkcji neurologicznych [20].

FMT działa poprzez kompleksową modulację mikrobioty, metabolizmu i odpowiedzi immunologicznej, co czyni tę metodę obiecującą strategią terapeutyczną w leczeniu zaburzeń neurologicznych.

4.4. Bezpieczeństwo i działania niepożądane FMT

Przeszczep mikrobioty jelitowej (*FMT*) jest obecnie uznawany za procedurę względnie bezpieczną i dobrze tolerowaną, szczególnie w leczeniu nawrotowych zakażeń *Clostridioides difficile*. Dane z badań klinicznych oraz metaanaliz wskazują, że częstość poważnych działań niepożądanych związanych bezpośrednio z FMT jest niska i wynosi poniżej 1% [21, 22]. Niemniej jednak, bezpieczeństwo tej metody pozostaje przedmiotem intensywnych badań, zwłaszcza w kontekście nowych wskazań terapeutycznych, w tym zaburzeń neurologicznych.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane mają charakter łagodny i przejściowy. Obejmują one objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak biegunka, bóle brzucha, wzdęcia, zaparcia czy nudności, a także stany podgorączkowe. Objawy te zwykle ustępują samoistnie w krótkim czasie po zabiegu [23]. Rzadziej występują powikłania o cięższym przebiegu, w tym zakażenia ogólnoustrojowe, bakteriemia, zaostrzenie chorób zapalnych jelit czy powikłania proceduralne (np. perforacja jelita) [22, 24]. Szczególne znaczenie kliniczne ma ryzyko transmisji patogenów od dawcy, co podkreśla konieczność rygorystycznej kwalifikacji i badań przesiewowych dawców [25]. Istotnym ograniczeniem pozostaje brak jednoznacznych danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa FMT. Istnieją teoretyczne obawy związane

z możliwością przeniesienia predyspozycji do chorób metabolicznych, immunologicznych czy neurologicznych poprzez modulację mikrobioty [23].

FMT jest metodą o korzystnym profilu bezpieczeństwa w krótkim okresie, jednak wymaga dalszych badań w celu oceny odległych skutków oraz optymalizacji procedur minimalizujących ryzyko powikłań.

4.5. Ograniczenia i ryzyko FMT

Pomimo rosnącego zainteresowania FMT jako innowacyjną metodą terapeutyczną, procedura ta wiąże się z istotnymi ograniczeniami oraz potencjalnym ryzykiem, które wymagają dalszych badań i standaryzacji. Jednym z głównych problemów jest brak jednoznacznych danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa FMT. Dotychczasowe badania wskazują, że choć krótkoterminowy profil bezpieczeństwa jest korzystny, odległe skutki modyfikacji mikrobioty jelitowej pozostają nie w pełni poznane [21, 26]. Istnieją teoretyczne obawy dotyczące możliwości przeniesienia predyspozycji do chorób metabolicznych, immunologicznych czy neurologicznych wraz z mikrobiotą dawcy.

Kolejnym ograniczeniem jest ryzyko transmisji patogenów, mimo rygorystycznych procedur kwalifikacji dawców. Opisywano przypadki zakażeń bakteryjnych, a nawet ciężkich powikłań, takich jak sepsa czy bakteriemia [22]. Ponadto, skuteczność FMT może być zmienna i zależna od wielu czynników, takich jak dobór dawcy, droga podania, liczba przeszczepów czy indywidualne cechy biorcy, co utrudnia standaryzację procedury [24].

Istotnym problemem metodologicznym pozostaje także brak ujednoliconych protokołów dotyczących przygotowania materiału, oceny skuteczności oraz monitorowania pacjentów po zabiegu.

Heterogeniczność badań klinicznych oraz ograniczona liczba randomizowanych badań kontrolowanych wpływają na trudności w interpretacji wyników i formułowaniu jednoznacznych zaleceń [21].

Mimo obiecujących wyników klinicznych, FMT pozostaje metodą wymagającą dalszych badań w celu optymalizacji bezpieczeństwa, standaryzacji procedur oraz lepszego poznania długoterminowych konsekwencji jej stosowania.

5. Przeszczep mikrobioty jelitowej (FMT) w chorobach neurologicznych – podejście innowacyjne

5.1. Choroba Parkinsona

W Chorobie Parkinsona dysbioza charakteryzuje się spadkiem liczebności bakterii *Prevotellaceae* i wzrostem *Enterobacteriaceae*. Kluczowym aspektem innowacji FMT jest fakt, że dysfunkcje jelit (np. chroniczne zaparcia) wyprzedzają objawy motoryczne o około 10–20 lat. Zgodnie z hipotezą Braaka, patologiczna agregacja alfa-synukleiny rozpoczyna się w splotach Auerbacha i Meissnera, skąd drogą nerwu błędnego dociera do pnia mózgu [27].

Standardowe leczenie tej choroby opiera się na stosowaniu prekursora dopaminy– lewodopy

(L-DOPA), która z czasem prowadzi do powikłań ruchowych - dyskinez oraz efektu *wear-off*, czyli stopniowego skracania czasu działania leku co może prowadzić do nawrotu objawów choroby.

Ponadto dysbioza wpływa na metabolizm lewodopy w jelitach poprzez dekarboksylazę bakteryjną, co zmniejsza jej biodostępność i wymaga zwiększania dawek, nasilając toksyczność obwodową.

Zastosowanie FMT zwiększy ogólną biodostępność dla leków chroniąc organizm przed ich działaniami niepożądanymi. Ponadto korzyści zastosowania FMT obejmują: poprawę motoryki opartą o badania kliniczne i metaanalizy wskazujące na znaczną poprawę w skali UPDRS (ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), zmniejszenie neurozapalenia poprzez redukcję poziomu kalprotektyny w kale (marker zapalenia jelit) oraz markerów zapalnych w surowicy, co hamuje postępującą neurodegenerację neuronów dopaminergicznych [27].

5.2. Choroba Alzheimera

Innowacyjność FMT w chorobie Alzheimera opiera się na zdolności mikrobioty do modulowania produkcji i agregacji amyloidu. Dysbioza jelitowa indukuje stan zapalny, który promuje powstawanie toksycznych oligomerów amyloidu beta. Bakterie jelitowe mogą produkować amyloidy zewnątrzkomórkowe (np. curli produkowane przez bakterie *E. coli)*, które poprzez mechanizm mimikry molekularnej nasilają agregację amyloidu w mózgu. FMT od zdrowego dawcy przywraca populację bakterii produkujących maślan, który uszczelnia barierę jelitową i barierę

krew-mózg, hamując translokację LPS, który stanowi silny aktywatora odkładania blaszek amyloidowych [28].

Dotychczasowe terapie (stosowanie inhibitorów acetylocholinoesterazy, memantyny) mają charakter wyłącznie objawowy. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko amyloidowi (np. adukanumab) obarczone są ryzykiem ARIA (ang. *Amyloid-Related Imaging Abnormalities* – obrzęki i mikrokrwawienia mózgu) oraz wysokimi kosztami przy ograniczonej skuteczności klinicznej w zaawansowanych stadiach [28].

Wyniki badań działania FMT w modelach zwierzęcych od zdrowych dawców lub dawców o niskim ryzyku genetycznym na podstawie myszy APP/PS1 wykazało zdolność do modyfikacji przebiegu choroby poprzez oś jelita–mózg. Proces ten polega na przywróceniu homeostazy mikroorganizmów jelitowych, co bezpośrednio przekłada się na redukcję patologii mózgowej. Kluczowym elementem jest hamowanie odkładania się blaszek amyloidu beta oraz zmniejszenie fosforylacji białka tau.

Wykazuje to korzystny wpływ na poprawę funkcji poznawczych- badania wskazują na istotną poprawę pamięci przestrzennej i zdolności uczenia się, co potwierdzono w testach behawioralnych (np. labirynt wodny Morrisa). FMT wykazuje obniżenie neurozapalenia prowąc do wyciszenia aktywacji mikrogleju oraz redukcji poziomu cytokin prozapalnych w hipokampie. Obserwuje się zwiększenie ekspresji białek synaptycznych- regeneracja komunikacji między neuronami, zwiększając plastyczność neuronalną. Szczególnie istotnym odkryciem jest fakt że FMT od dawców o niskim ryzyku może transferować ochronny fenotyp, który przeciwdziała deficytom pamięci [28].

5.3. Stwardnienie rozsiane (SM)

Stwardnienie Rozsiane jest chorobą demielinizacyjną, w której kluczową rolę odgrywa zaburzona równowaga między prozapalnymi limfocytami Th17, a regulatorowymi limfocytami Treg. Mikrobiota pacjentów z MS wykazuje niedobór bakterii produkujących SCFA, co sprzyja różnicowaniu naiwnych limfocytów T w kierunku agresywnych klonów Th17, które przenikają przez barierę krew-mózg [29].

Innowacyjność FMT polega na przywróceniu stanu równowagi mikrobioty jelitowej, wymuszając jednkcześnie zmiany fenotypu immunologicznego- immunomodulacja odpowiedzi Th17 precyzyjnie przywraca naturalną tolerancję immunologiczną organizmu bez upośledzania zdolności do walki z infekcjami. Hamowanie Th17 dzięki przeszczepowi zdrowej mikrobioty, która dostarcza sygnałów metabolicznych blokujących szlak interleukiny 23 (IL-23), niezbędny dla

przeżycia limfocytów Th17. Indukcja limfocytów Treg poprzez składniki mikrobioty (np. polisacharyd A od *Bacteroides fragilis*), które aktywują receptory TLR2 na limfocytach T, promując ich różnicowanie w komórki regulatorowe (Treg) prowadzące do wygaszania autoagresji [29].

5.4. Zaburzenia neuropsychiatryczne

5.4.1. Depresja

Współczesna neuropsychiatria coraz częściej definiuje depresję nie tylko jako deficyt monoamin w szczelinach synaptycznych, ale jako ogólnoustrojowy proces zapalny i metaboliczny, w którym oś mikrobiota–jelita–mózg odgrywa rolę nadrzędnego regulatora. FMT polegający na transferze mikrobioty od zdrowego dawcy do biorcy, stanowi nowatorskie podejście ukierunkowane na przywrócenie eubiozy i modulację funkcji OUN. Innowacyjność FMT w leczeniu depresji opiera się na zdolności mikrobioty do modulowania dostępności prekursorów neuroprzekaźników, takich jak tryptofan, który jest kluczowym substratem do syntezy serotoniny. U pacjentów z depresją obserwuje się specyficzną dysbiozę, charakteryzującą się spadkiem różnorodności alfa oraz niedoborem bakterii z rodzaju *Faecalibacterium* i *Coprococcus*, które korelują z wyższą jakością życia i niższym wskaźnikiem objawów depresyjnych [30].

FMT ma na celu przerwanie błędnego koła neurozapalenia. Mechanizm ten obejmuje redukcję przepuszczalności bariery jelitowej, co ogranicza translokację bakteryjnych lipopolisacharydów do krążenia systemowego. LPS jest silnym aktywatorem cytokin prozapalnych (np. TNF-alfa, IL-6), które przenikają przez barierę krew-mózg, indukując aktywację mikrogleju i zaburzając neuroplastyczność w hipokampie [30].

Jednym z najbardziej przełomowych i nieoczekiwanych wyników badań przedklinicznych było wykazanie, że mikrobiota może bezpośrednio determinować stan emocjonalny. W badaniu, w którym myszy wolne od zarazków (GF) otrzymały FMT od pacjentów z MDD (*major depressive disorder*), u zwierząt rozwinęły się klasyczne objawy behawioralne odpowiadające depresji, takie jak anhedonia (zmniejszona preferencja sacharozy) oraz zachowania lękowe. Nieoczekiwanym odkryciem w tym eksperymencie był fakt, że transfer mikrobioty wywołał nie tylko zmiany w zachowaniu, ale również głębokie przesunięcia w metabolomie zwierząt, wpływając na metabolizm aminokwasów i lipidów. Sugeruje to, że dysbioza nie jest jedynie skutkiem

stylu życia osób z depresją, ale aktywnym czynnikiem etiologicznym zdolnym do przeprogramowania metabolizmu gospodarza [31].

Wstępne badania kliniczne i opisy przypadków dotyczące zastosowania FMT u ludzi z oporną na leczenie depresją przyniosły wyniki, których nie obserwuje się w tradycyjnej farmakoterapii. Podczas gdy standardowe leki przeciwdepresyjne (np. SSRI) wymagają zazwyczaj od 4 do 6 tygodni na wywołanie zauważalnej poprawy klinicznej, pacjenci poddani FMT często zgłaszali istotną redukcję objawów w skalach lęku i depresji (np. PHQ-9, HAM-D) w znacznie krótszym czasie. Innym nieoczekiwanym wynikiem była trwałość tej poprawy. W niektórych przypadkach pojedynczy zabieg FMT prowadził do remisji objawów depresyjnych, co sugeruje, że trwałe zasiedlenie jelit przez zdrową mikrobiotę może trwale zmienić próg reaktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) [32].

Kluczowym elementem innowacji FMT jest przywrócenie produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, takich jak maślan, propionian i octan. Bakterie wprowadzane podczas FMT pełnią rolę bioreaktorów produkujących te związki. SCFA działają jako inhibitory deacetylazy histonowej (HDAC), co ma bezpośredni wpływ na epigenetyczną regulację ekspresji genów w mózgu, w tym czynnika BDNF (neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego). BDNF jest niezbędny dla przeżycia neuronów i tworzenia nowych połączeń synaptycznych, a jego niedobór jest ściśle skorelowany z patogenezą MDD. FMT, poprzez optymalizację poziomu SCFA, oferuje innowacyjną ścieżkę stymulacji neurogenezy, która omija bezpośrednią manipulację receptorami neurotransmiterów [32].

5.4.2. Autyzm (ASD)

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (*ASD*) są jednostką o złożonej, wieloczynnikowej etiologii, w której coraz większą rolę przypisuje się dysfunkcji osi mikrobiota–jelita–mózg. Innowacyjność FMT w tym obszarze wykracza poza tradycyjne leczenie objawów gastrycznych, celując bezpośrednio w mechanizmy neurobiologiczne odpowiedzialne za deficyty behawioralne i społeczne.

U dzieci z ASD często obserwuje się specyficzną dysbiozę jelitową, charakteryzującą się obniżoną różnorodnością gatunkową oraz nieprawidłowymi proporcjami kluczowych typów bakterii, takich jak *Bacteroidetes* i *Firmicutes*. Szczególnie istotny jest niedobór rodzajów takich jak: *Prevotella*, *Coprococcus* oraz *Veillonellaceae*, które biorą udział w fermentacji węglowodanów i produkcji SCFA. Dysbioza ta prowadzi do zwiększonej przepuszczalności bariery jelitowej, co umożliwia translokację bakteryjnych metabolitów i cytokin prozapalnych do krążenia systemowego, a następnie

przez barierę krew-mózg. Innowacja FMT polega na kompleksowej rekonfiguracji tego ekosystemu, co ma na celu wyciszenie neurozapalenia i normalizację szlaków metabolicznych (np. cyklu kwasu foliowego i metabolizmu aminokwasów), które są zaburzone u osób z ASD [33].

Najważniejszym badaniem w tej dziedzinie jest opracowanie protokołu Microbiota Transfer Therapy (MTT). W przeciwieństwie do standardowego, jednorazowego FMT, MTT jest procedurą wieloetapową, obejmującą:

1. Dwutygodniową kurację wankomycyną w celu eliminacji patobiontów.
2. Płukanie jelit usuwające pozostałości antybiotyku i martwych bakterii.
3. Podanie wysokiej dawki standaryzowanej mikrobioty (ang. *Standardized Human Gut Microbiota, SHGM*).
4. Codzienne dawki podtrzymujące przez 7–8 tygodni.

Takie podejście stanowi innowację techniczną, zapewniającą lepszą kolonizację nowych szczepów bakteryjnych w trudnym środowisku jelitowym pacjentów z ASD [34].

Najbardziej zaskakujące wyniki przyniosły długoterminowe obserwacje pacjentów poddanych MTT. Trwałość i progresja poprawy (wynik dwuletni) Wstępne badania wykazały redukcję objawów żołądkowo-jelitowych o ok. 80% oraz poprawę w zakresie objawów autyzmu bezpośrednio po terapii. Jednak nieoczekiwanym wynikiem była analiza przeprowadzona dwa lata po zakończeniu interwencji. Okazało się, że poprawa kliniczna nie tylko się utrzymała, ale uległa dalszej progresji bez żadnych dodatkowych zabiegów [34].

Wyniki pokazały średnią redukcję nasilenia objawów ASD o 47% (według skali CARS) w porównaniu do stanu wyjściowego. Zwiększenie różnorodności mikrobioty, która dwa lata po przeszczepie była wyższa niż bezpośrednio po nim. Dodatkowo trwałe zasiedlenie jelit przez bakterie z rodzaju *Prevotella* i *Desulfovibrio*, co sugeruje, że FMT zainicjowało trwałą zmianę ekosystemu, który stał się zdolny do samoregulacji.

Jest to wynik zaskakujący, ponieważ w większości interwencji medycznych efekty z czasem słabną. W przypadku MTT zaobserwowano mechanizm pozytywnego sprzężenia zwrotnego między mikrobiotą a organizmem gospodarza [34].

5.4.3. Schizofrenia (SCZ)

Schizofrenia jest przewlekłym, wieloczynnikowym zaburzeniem neuropsychiatrycznym, w której kluczową rolę odgrywają zaburzenia neurotransmisji

dopaminergicznej i glutaminianergicznej.

Tradycyjna farmakoterapia, oparta na lekach przeciwpsychotycznych, koncentruje się na blokadzie receptorów dopaminy D2, co często wiąże się z ograniczoną skutecznością w zakresie objawów negatywnych i poznawczych oraz obciążającymi działaniami niepożądanymi. W tym kontekście, innowacyjne podejście wykorzystujące FMT otwiera nowe możliwości terapeutyczne opierające się o obwodowe mechanizmy regulacji OUN.

U pacjentów ze schizofrenią stwierdza się istotną dysbiozę jelitową, charakteryzującą się obniżoną różnorodnością alfa oraz specyficznymi zmianami w składzie taksonomicznym. Badania metagenomiczne wskazują na nadreprezentację rodzajów takich jak *Streptococcus*, *Lactobacillus* oraz *Veillonella*, przy jednoczesnym niedoborze bakterii produkujących SCFA, m.in. z rodziny *Lachnospiraceae* [35].

Innowacyjność FMT w schizofrenii polega na przywróceniu integralności bariery jelitowej zmniejszającej translokację bakteryjną oraz modulacji systemowego stanu zapalnego. Dysbioza w SCZ indukuje aktywację szlaków immunologicznych, co prowadzi do podwyższenia poziomu cytokin prozapalnych (IL-6, TNF-alfa) i aktywacji mikrogleju w mózgu, co wtórnie nasila patologię synaptyczną [35].

Kluczowych dowodów na etiologiczną rolę mikrobioty w schizofrenii dostarczyły badania translacyjne wykorzystujące myszy wolne od zarazków (ang. *germ-free, GF*). W przełomowym badaniu myszom GF przeszczepiono mikrobiotę kałową od pacjentów ze schizofrenią. Wyniki były nieoczekiwane ponieważ, zwierzęta te zaczęły wykazywać zachowania odpowiadające ludzkim objawom schizofrenii, w tym nadaktywność ruchową (odpowiednik objawów pozytywnych) oraz deficyty w interakcjach społecznych (odpowiednik objawów negatywnych) [36].

Najbardziej zaskakujące było jednak odkrycie wpływu mikrobioty na cykl

glutaminian-glutamina-GABA w mózgu. U zwierząt po FMT od pacjentów z SCZ odnotowano obniżony poziom glutaminianu w hipokampie oraz zwiększony poziom kwasu glutaminowego w prążkowiu. To nieoczekiwane odkrycie sugeruje, że mikrobiota jelitowa jest zdolna do programowania metabolizmu neurotransmiterów w kluczowych strukturach mózgowych odpowiedzialnych za procesy poznawcze i emocjonalne [37].

Innowacja FMT w leczeniu schizofrenii dotyczy nie tylko objawów psychopatologicznych, ale także powikłań metabolicznych wynikających ze stosowania neuroleptyków (np. olanzapiny, klozapiny) [37].

Nieoczekiwane wyniki badań, w których FMT zastosowano u pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie. Odnotowano nie tylko redukcję nasilenia objawów w skali PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), ale również istotną poprawę

parametrów metabolicznych, takich jak wrażliwość na insulinę i profil lipidowy. Sugeruje to, że FMT działa dwutorowo: Bezpośrednio poprzez modulację osi jelito-mózg i redukcję neurozapalenia. Pośrednio poprzez łagodzenie skutków ubocznych standardowej farmakoterapii, co może przekładać się na lepszą współpracę pacjenta i lepsze rokowania długoterminowe [35].

Tabela 1. Potencjalne zastosowanie przeszczepu mikrobioty jelitowej w wybranych chorobach neurologicznych i neuropsychiatrycznych

Jednostka chorobowa	**Główny problem związany z mikrobiotą**	**Potencjalny mechanizm działania FMT**	**Obserwowane / potencjalne efekty terapeutyczne**
Choroba Parkinsona (PD)	Dysbioza mikrobioty jelitowej oraz udział bakterii w metabolizmie lewodopy, prowadzący do zmniejszenia jej biodostępności.	Odbudowa prawidłowego składu mikrobioty, ograniczenie niekorzystnego metabolizmu lewodopy, zmniejszenie stanu zapalnego oraz modulacja osi jelito–mózg.	Zwiększenie biodostępności lewodopy, poprawa objawów ruchowych i wyników w skali UPDRS oraz potencjalne ograniczenie neurodegeneracji dopaminergicznej.
Choroba Alzheimera (AD)	Dysbioza, zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej, translokacja LPS oraz udział produktów bakteryjnych w procesach neurozapalnych i agregacji amyloidu β.	Przywrócenie równowagi mikrobioty, zwiększenie liczby bakterii produkujących maślan, poprawa integralności bariery jelitowej i bariery krew–mózg oraz ograniczenie translokacji LPS.	Potencjalna poprawa pamięci i plastyczności neuronalnej, zmniejszenie neurozapalenia oraz ograniczenie procesów związanych z odkładaniem amyloidu β.
Stwardnienie rozsiane (SM)	Zaburzenia mikrobioty związane z nieprawidłową regulacją odpowiedzi immunologicznej i równowagi limfocytów Th17/Treg.	Immunomodulacyjn e działanie FMT oraz przywrócenie równowagi między populacjami Th17 i Treg.	Potencjalna stabilizacja stanu klinicznego, zmniejszenie częstości rzutów oraz ograniczenie procesów demielinizacyjnych.
Zaburzenia depresyjne	Dysbioza związana m.in. ze zmianami w produkcji metabolitów bakteryjnych, w tym krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA).	Odbudowa mikrobioty i zwiększenie produkcji SCFA, wpływ na neurogenezę oraz poziom BDNF.	Potencjalne zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych, w tym możliwość szybkiej poprawy u pacjentów z depresją lekooporną.
Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD)	Zaburzenia składu i różnorodności mikrobioty jelitowej oraz związane z nimi zaburzenia osi jelito–mózg.	Przywrócenie równowagi mikrobiologicznej jelit i modulacja komunikacji jelito–mózg.	Obserwowano poprawę funkcjonowania klinicznego, w tym zmniejszenie nasilenia objawów ocenianych za pomocą skali CARS; efekt opisywano również w obserwacji odległej.

Schizofrenia	Zaburzenia mikrobioty mogące wpływać na metabolizm neuroprzekaźników, w szczególności glutaminianu i GABA, oraz na procesy metaboliczne i neurozapalne.	Modulacja osi jelito–mózg, wpływ na metabolizm neuroprzekaźników i procesy zapalne oraz potencjalna poprawa parametrów metabolicznych.	Potencjalne zmniejszenie nasilenia objawów ocenianych za pomocą skali PANSS oraz poprawa wybranych parametrów metabolicznych, m.in. wrażliwości insulinowej i profilu lipidowego.

6. Dyskusja

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i translacyjnych, przeszczep mikrobioty jelitowej (FMT) wykazuje potencjał jako zintegrowana terapia modyfikująca przebieg wybranych schorzeń neuropsychiatrycznych i neurologicznych. Wspólnym mianownikiem dla tych jednostek jest dysfunkcja osi mikrobiota–jelita–mózg, której naprawa poprzez FMT prowadzi do wymiernych korzyści terapeutycznych [3].

FMT nie działa jedynie lokalnie w przewodzie pokarmowym, ale stanowi systemową interwencję neurobiologiczną polegającą na przywróceniu bariery jelito-mózg, która hamuje autoagresję immunologiczną (MS) oraz napływ toksyn stymulujących agregację białek (amyloid w AD,

alfa-synukleina w PD). Modulacja neurotransmisji poprzez przywrócenie fizjologicznych poziomów glutaminianu, GABA oraz prekursorów serotoniny (tryptofanu) pozwalają na zmianę aktywności metabolicznej jelit. Wyciszenie kaskady zapalnej redukuje ogólnoustrojowy poziom cytokin prozapalnych (IL-6, TNF-alfa) oraz endotoksemii (LPS), co bezpośrednio hamuje procesy neurozapalne w OUN. Trwała rekonfiguracji mikrobioty jelitowej, w przeciwieństwie do czasowej suplementacji probiotykami, FMT (szczególnie w protokole MTT) umożliwia długoterminowe zasiedlenie jelit przez kluczowe bakterie, co inicjuje procesy samonaprawcze osi jelito-mózg [38].

W leczeniu chorób neurodegeneracyjnych FMT przesuwa paradygmat z opieki paliatywnej w stronę modyfikacji przebiegu choroby. Wyniki wskazują na potencjalną zdolność FMT do hamowania progresji demielinizacji oraz poprawy funkcji motorycznych i poznawczych poprzez mechanizmy neuroprotekcyjne (SCFA). W chorobie Parkinsona FMT wykazuje zdolność do redukcji objawów motorycznych oraz znaczącej poprawy w zakresie objawów pozamotorycznych (szczególnie przewlekłych zaparć), co bezpośrednio przekłada się na lepszą farmakokinetykę lewodopy. Badania nad wykorzystaniem FMT w leczeniu tej choroby wykazują największą poprawę wśród pacjentów co stanowi najbardziej obiecującą metodę leczenia, która nie jest

oparta jedynie o leczenie farmakologiczne. W chorobie Alzheimera badania (głównie modele zwierzęce) wskazują na nieoczekiwaną zdolność FMT do odwracania deficytów pamięciowych poprzez poprawę plastyczności synaptycznej i redukcję blaszek amyloidowych. W stwardnieniu rozsianym FMT działa jako potężny immunomodulator, przywracający równowagę między limfocytami Th17 (prozapalnymi) a Treg (regulatorowymi), co sprzyja stabilizacji stanu klinicznego pacjenta i hamowaniu rzutów choroby [39].

Choroby neuropsychiatryczne leczone w oparciu o FMT ukazują zaskakujące wyniki w (ASD) Odnotowano unikalny w skali medycyny efekt narastającej poprawy (nawet o 47% w skali CARS) utrzymujący się dwa lata po zakończeniu interwencji, co sugeruje trwałą zmianę fenotypu behawioralnego [34]. W Depresji zaobserwowano zdolność do szybkiej indukcji remisji u pacjentów lekoopornych, co wiąże się z przywróceniem produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) i ich wpływem na neurogenezę (BDNF) [40]. Leczenie i pacjentów z SCZ wykazało bezpośredni wpływ mikrobioty na cykl glutaminianu w hipokampie, co otwiera drogę do leczenia deficytów poznawczych, dotychczas niepodatnych na standardową neuroleptykoterapię [41].

Mimo wysokiej innowacyjności wykorzystania FMT niezbędna jest konieczność precyzyjnej selekcji dawców o optymalnym profilu metabolicznym oraz ciągle monitorowanie bezpieczeństwa w celu wykluczenia transferu niepożądanych cech metabolicznych. Metody leczenia opierające się o wykorzystanie FMT nadal są eksperymentalne, badania prowadzone na temat mikrobioty jelitowej pozwalają coraz dokładniej poznać jej działanie, które w przyszłości może przyczynić się do wprowadzenia FMT jako standardowego leczenia chorób neuropsychiatrycznych i neurodegeneracyjnych.

7. Wnioski

Przeszczep mikrobioty jelitowej stanowi obiecującą metodę terapeutyczną, której potencjał w leczeniu chorób neurologicznych i neuropsychiatrycznych związany jest przede wszystkim z modulacją osi mikrobiota–jelita–mózg. Dotychczasowe wyniki sugerują możliwość korzystnego wpływu FMT m.in. na objawy motoryczne, funkcje poznawcze i procesy neurozapalne. Jednak ze względu na ograniczoną liczbę badań klinicznych, ich heterogeniczność oraz brak danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa, FMT nie może być obecnie uznawany za standardowe leczenie tych chorób. Dalsze badania powinny koncentrować się

na standaryzacji procedury, optymalizacji doboru dawców oraz potwierdzeniu skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Referencje

[5] Lee, S., Han, C., & Shin, C. (2025). IUPHAR review: Microbiota-gut-brain axis and its role in neuropsychiatric disorders. Pharmacological Research, 216, 107749. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107749

[6] Shen Y, Fan N, Ma SX, Cheng X, Yang X, Wang G. Gut Microbiota Dysbiosis: Pathogenesis, Diseases, Prevention, and Therapy. MedComm (2020). 2025 Apr 18;6(5):e70168. doi: 10.1002/mco2.70168. PMID: 40255918; PMCID: PMC12006732.

[7] Faysal M, Zehravi M, Sutradhar B, Al Amin M, Shanmugarajan TS, Arjun UVNV, Ethiraj S, Durairaj A, Dayalan G, Ahamad SK, Rab SO, Raman K, Emran TB. The Microbiota-Gut-Brain Connection: A New Horizon in Neurological and Neuropsychiatric Disorders. CNS Neurosci Ther. 2025 Sep;31(9):e70593. doi: 10.1111/cns.70593. PMID: 40908772; PMCID: PMC12411739.

[8] Cha RR, Sonu I. Fecal microbiota transplantation: present and future. Clin Endosc. 2025 May;58(3):352-359. doi: 10.5946/ce.2024.270. Epub 2025 Mar 25. PMID: 40468650; PMCID: PMC12138360.

[9] Miller CB, Bader GA, Kay CL. Fecal Microbiota Transplantation in 2025: Two Steps Forward, One Step Back. Curr Gastroenterol Rep. 2026 Jan 14;28(1):5. doi: 10.1007/s11894-025-01030-1. PMID: 41530607; PMCID: PMC12799677.

[10] Uppala PK, Karanam SK, Maddi R. Science of fecal microbiota transplant: From history to cutting-edge clinical practice. World J Gastrointest Endosc. 2026;18(1):113133. doi:10.4253/wjge.v18.i1.113133

[11] Khoruts, A., Sadowsky, M. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 13, 508–516 (2016). https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.98

[12] de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. Gut Microbes. 2017;8(3):253-267. doi:10.1080/19490976.2017.1293224

[13] Barron M PhD. Fecal Microbiota Transplants (FMT): past, present and future. ASM.org. Published June 10, 2025. https://asm.org/articles/2024/february/fecal-microbiota-transplants-past-present-future

[14] Zhang, F., Cui, B., He, X. et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. Protein Cell 9, 462–473 (2018). https://doi.org/10.1007/s13238-018-0541-8

[15] D T, Venkatesh MP. Fecal microbiota transplantation: History, procedure and regulatory considerations. Presse Med. 2023;52(4):104204. doi:10.1016/j.lpm.2023.104204

[16] Gulati M, Singh SK, Corrie L, Kaur IP, Chandwani L. Delivery routes for faecal microbiota transplants: Available, anticipated and aspired. Pharmacological Research. 2020;159:104954. doi:10.1016/j.phrs.2020.104954

[17] Bai, XJ., Mei, YC., Zhao, JT. et al. Changes in microbiome composition after fecal microbiota transplantation via oral gavage and magnetic navigation technology-assisted proximal colon/cecum enema in antibiotic knock-down rats: a comparative experimental study. BMC Microbiol 25, 295 (2025). https://doi.org/10.1186/s12866-025-04026-z

[18] Ramai D, Zakhia K, Fields PJ, et al. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) with Colonoscopy Is Superior to Enema and Nasogastric Tube While Comparable to Capsule for the Treatment of Recurrent Clostridioides difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2021;66(2):369-380. doi:10.1007/s10620-020-06185-7

[19] Skjevling LK, Hanssen HM, Valle PC, et al. Colonic distribution of FMT by different enema procedures compared to colonoscopy - proof of concept study using contrast fluid. BMC Gastroenterol. 2023;23(1):363. Published 2023 Oct 23. doi:10.1186/s12876-023-02979-x

[20] Mundhra SK, Kochhar R. Methodological insights into fecal microbiota transplantation: Dissecting key approaches for success. World J Methodol. 2026;16(1):108875. Published 2026 Mar 20. doi:10.5662/wjm.v16.i1.108875

[21] Wadan AS, El-Aziz MKA, Ellakwa DE. The microbiota-gut-brain-axis theory: role of gut microbiota modulators (GMMs) in gastrointestinal, neurological, and mental health disorders. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2025;398(10):13397-13426. doi:10.1007/s00210-025-04155-2

[22] Eslami M, Adampour Z, Fadaee Dowlat B, et al. A Novel Frontier in Gut-Brain Axis Research: The Transplantation of Fecal Microbiota in Neurodegenerative Disorders. Biomedicines. 2025;13(4):915. Published 2025 Apr 9. doi:10.3390/biomedicines13040915

[23] Morais, L.H., Schreiber, H.L. & Mazmanian, S.K. The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. Nat Rev Microbiol 19, 241–255 (2021). https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0

[24] Shen CL, Deshmukh H, Santos JM, et al. Fecal Microbiota Transplantation Modulates Gut Microbiome Composition and Glial Signaling in Brain and Colon of Rats with Neuropathic Pain: Evidence for Microbiota-Gut-Brain Axis. J Frailty Aging. 2024;13(4):319-330. doi:10.14283/jfa.2024.65

[25] Rapoport EA, Baig M, Puli SR. Adverse events in fecal microbiota transplantation: a systematic review and meta-analysis. Ann Gastroenterol. 2022;35(2):150-163. doi:10.20524/aog.2022.0695

[26] Karimi, M., Shirsalimi, N., Hashempour, Z., Omran, H. S., Sedighi, E., Beigi, F., & Mortezazadeh, M. (2024). Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation (FMT) as a modern adjuvant therapy in various diseases and disorders:

a comprehensive literature review. Frontiers in Immunology, 15, 1439176. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1439176

[27] Park SY, Seo GS. Fecal Microbiota Transplantation: Is It Safe?. Clin Endosc. 2021;54(2):157-160. doi:10.5946/ce.2021.072

[28] Wang S, Xu M, Wang W, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. PLoS One. 2016;11(8):e0161174. Published 2016 Aug 16. doi:10.1371/journal.pone.0161174

[29] Office of the Commissioner. (2020, March 12). Fecal microbiota for transplantation: safety alert - Risk of serious adverse events likely due to transmission of pathogenic organisms. U.S. Food And Drug Administration. https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-aler t-risk-serious-adverse-events-likely-due-transmission

[30] Cold F, Svensson CK, Petersen AM, Hansen LH, Helms M. Long-Term Safety Following Faecal Microbiota Transplantation as a Treatment for Recurrent Clostridioides difficile Infection Compared with Patients Treated with a Fixed Bacterial Mixture: Results from a Retrospective Cohort Study. Cells. 2022;11(3):435. Published 2022 Jan 27. doi:10.3390/cells11030435

[31] Waseem MH, Abideen ZU, Shoaib A, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Cent Nerv Syst Dis. 2025;17:11795735251388781. Published 2025 Oct 14. doi:10.1177/11795735251388781

[32] Jiang X, Zheng Y, Sun H, et al. Fecal Microbiota Transplantation Improves Cognitive Function of a Mouse Model of Alzheimer's Disease. CNS Neurosci Ther. 2025;31(2):e70259. doi:10.1111/cns.70259

[33] Du HX, Yue SY, Niu D, et al. Gut Microflora Modulates Th17/Treg Cell Differentiation in Experimental Autoimmune Prostatitis via the Short-Chain Fatty Acid Propionate. Front Immunol. 2022;13:915218. Published 2022 Jul 4. doi:10.3389/fimmu.2022.915218

[34] Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression - A systematic review. Clin Psychol Rev. 2021;83:101943. doi:10.1016/j.cpr.2020.101943

[35] Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. J Psychiatr Res. 2016;82:109-118. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.07.019

[36] Sonali S, Ray B, Ahmed Tousif H, et al. Mechanistic Insights into the Link between Gut Dysbiosis and Major Depression: An Extensive Review. Cells. 2022;11(8):1362. Published 2022 Apr 16. doi:10.3390/cells11081362

[37] Liber A, Więch M. The Impact of Fecal Microbiota Transplantation on Gastrointestinal and Behavioral Symptoms in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. Nutrients. 2025;17(13):2250. Published 2025 Jul 7. doi:10.3390/nu17132250

[38] Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. Microbiome. 2017;5(1):10. Published 2017 Jan 23. doi:10.1186/s40168-016-0225-7

[39] Fond GB, Lagier JC, Honore S, et al. Microbiota-Orientated Treatments for Major Depression and Schizophrenia. Nutrients. 2020;12(4):1024. Published 2020 Apr 8. doi:10.3390/nu12041024

[40] Wei N, Ju M, Su X, et al. Transplantation of gut microbiota derived from patients with schizophrenia induces schizophrenia-like behaviors and dysregulated brain transcript response in mice. Schizophrenia (Heidelb). 2024;10(1):44. Published 2024 Apr 8. doi:10.1038/s41537-024-00460-6

[41] Patrono E, Svoboda J, Stuchlík A. Schizophrenia, the gut microbiota, and new opportunities from optogenetic manipulations of the gut-brain axis. Behav Brain Funct. 2021;17(1):7. Published 2021 Jun 22. doi:10.1186/s12993-021-00180-2

[42] Evrensel A, Ceylan ME. Fecal Microbiota Transplantation and Its Usage in Neuropsychiatric Disorders. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2016 Aug 31;14(3):231-7. doi: 10.9758/cpn.2016.14.3.231. PMID: 27489376; PMCID: PMC4977816.

[43] Sanzone J, Life M, Reiss D, et al. Uses of Fecal Microbiota Transplantation in Neurodegenerative Disease: A Scoping Review. Cureus. 2024;16(6):e62265. Published 2024 Jun 12. doi:10.7759/cureus.62265

[44] Xiao W, Su J, Gao X, et al. The microbiota-gut-brain axis participates in chronic cerebral hypoperfusion by disrupting the metabolism of short-chain fatty acids. Microbiome. 2022;10(1):62. Published 2022 Apr 17. doi:10.1186/s40168-022-01255-6

[45] Zhu F, Guo R, Wang W, et al. Transplantation of microbiota from drug-free patients with schizophrenia causes schizophrenia-like abnormal behaviors and dysregulated kynurenine metabolism in mice. Mol Psychiatry. 2020;25(11):2905-2918. doi:10.1038/s41380-019-0475-4

SOMATROGON JAKO NOWA DROGA W LECZENIU NIEDOBORU HORMONU WZROSTU

Dominik Futa, Anna Mróz , Anna Adamczyk, Mikołaj Bochniarz, Damian Mazur

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

Abstrakt: Niedobór hormonu wzrostu (ang. *Growth Hormone Deficiency GHD*) jest złożonym zaburzeniem endokrynologicznym o szerokim spektrum konsekwencji klinicznych obejmującym nie tylko niskorosłość, ale również zaburzenia metaboliczne, układu sercowo-naczyniowego oraz psychospołeczne. Somatrogon to białko fuzyjne, które powstało przez połączenie cząsteczki hormonu wzrostu (ang. Growth Hormone GH) z trzema kasetami peptydu końcowego grupy karboksylowej (ang. *C-terminal Peptide CTP*). Jego charakterystyczna budowa umożliwia podawanie leku raz w tygodniu zamiast raz dziennie, jak w przypadku somatropiny. Somatrogon znacząco polepsza jakość życia pacjenta jak i również rodzica, mniejsza ilość iniekcji prowadzi do łatwiejszego stosowania się do terapii, jednocześnie oferuje wysoki profil bezpieczeństwa i skuteczność nie ustępującą codziennemu podawaniu rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu.

Słowa kluczowe: jakość życia, niedobór hormonu wzrostu, somatrogon,

Abstract: Growth hormone deficiency (*GHD*) is a complex endocrine disorder with a broad spectrum of clinical consequences, encompassing not only short stature but also metabolic, cardiovascular, and psychosocial impairments. Somatrogon is a fusion protein created by combining a growth hormone (*GH*) molecule with three cassettes of the C-terminal peptide (*CTP*) of human chorionic gonadotropin. Its unique molecular structure enables once-weekly administration, in contrast to the daily dosing required for somatropin. Somatrogon significantly improves the quality of life for both patients and their parents, as the reduced injection frequency leads to improved treatment adherence. At the same time, it offers a high safety profile and demonstrates efficacy that is non-inferior to daily administration of recombinant human growth hormone.

Keywords: growth hormone deficiency, somatrogon, quality of life

1. Wstęp

Hormon wzrostu znany również jako somatotropina, to peptyd złożony ze 191 aminokwasów, wytwarzany przez komórki somatotropowe przedniego płata przysadki mózgowej. Jego kluczową funkcją, potwierdzoną w badaniach na ludziach i zwierzętach, jest regulacja procesów wzrastania oraz regeneracji i podziałów komórkowych [1].

Niedobór hormonu wzrostu (ang. *Growth Hormone Deficiency, GHD*) wynika z jego niewystarczającej produkcji lub uwalniania, co prowadzi do spowolnienia tempa wzrastania i niskorosłości. Niedobór tego hormonu stanowi zaburzenie endokrynologiczne, które można klasyfikować pod kątem momentu wystąpienia (u dzieci lub dorosłych), etiologii (wady wrodzone, nabyte lub idiopatyczne), a także stopnia nasilenia czy współwystępowania z innymi deficytami przysadkowymi. W przypadku dzieci najczęściej spotyka się izolowany niedobór o nieustalonej przyczynie [2].

Schorzenie to rzutuje nie tylko na sferę fizyczną, ale również na kondycję emocjonalno-społeczną pacjenta oraz wywołuje zaburzenia metaboliczne, takie jak insulinooporność, dyslipidemia czy podwyższone ryzyko chorób układu krążenia [2]. Ponadto GH i insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1*) wspierają procesy krwiotwórcze, wpływając na powstawanie płytek krwi oraz erytrocytów. Od niemal czterdziestu lat podstawową metodą leczenia jest podawanie rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (*ang. Recombinant Human Growth Hormone rhGH*), co pozwala na optymalizację wzrostu docelowego i poprawę jakości życia. Tradycyjna terapia wiąże się jednak z koniecznością codziennych iniekcji, co stanowi duże obciążenie – badania wskazują, że nawet 71% dzieci nie przestrzega ściśle zaleceń terapeutycznych [1, 2].

Odpowiedzią na te trudności są preparaty o długodziałającego hormonu wzrostu (ang. *Long-Acting Growth Hormone LAGH*) takie jak podawany raz w tygodniu somatrogon. Wykazuje on skuteczność i bezpieczeństwo zbliżone do codziennych dawek somatropiny, znacząco ułatwiając proces leczenia dzieci powyżej trzeciego roku życia [2].

2. Diagnostyka niedoboru hormonu wzrostu

Zgodnie z wytycznymi Towarzystwa Badań nad Hormonem Wzrostu (ang. *Growth Hormone Research Society GRS*), diagnostykę biochemiczną należy rozpocząć dopiero po wykluczeniu innych medycznych przyczyn niskorosłości, takich jak choroby przewlekłe, niedoczynność tarczycy, zaburzenia szkieletowe czy

zespoły uwarunkowane genetycznie [3]. Proces diagnostyczny GHD opiera się na analizie parametrów auksologicznych, ocenie wieku kostnego, badaniach biochemicznych poziomu IGF-1 i białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 3 (ang. *Insulin-like Growth Factor Binding protein 3 IGFBP-3*), testach stymulacyjnych wydzielania GH oraz badaniach obrazowych (rezonans magnetyczny czaszki) i genetycznych. [1, 3].

Najwyższą specyficzność diagnostyczną odnotowano w sytuacjach, gdy pomiar stężenia IGF-1 zestawiano z co najmniej jednym testem stymulacyjnym, przyjmując wartość graniczną na poziomie 7 μg//L, w zestawieniu z wynikami testu tolerancji insuliny (ang. *Insulin Tolerance Test ITT*) lub testu z klonidyną. Wynik ten pozostaje w zgodzie z aktualnymi tendencjami w Europie, według których przy zastosowaniu współczesnych metod analitycznych i układów odniesienia, optymalny punkt odcięcia spośród tradycyjnie używanych wartości powinien oscylować właśnie w granicach 7 μg/L [4, 5].

Macimorelina to nowoczesny, podawany doustnie stymulator wydzielania hormonu wzrostu, który oddziałuje na receptor typu 1a dla substancji pobudzających wydzielanie tego hormonu, naśladując wpływ greliny na komórki somatotropowe przysadki [6].

Badania kliniczne u dorosłych z GHD wykazały wysoką skuteczność diagnostyczną pojedynczej dawki macimoreliny (0,5 mg/kg) w porównaniu do testów z hormonem uwalniającym hormon wzrostu (ang. *Growth Hormone Releasing Hormone GHRH*) i argininą oraz ITT. Dzięki tym wynikom Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration FDA*) oraz Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency EMA*) zatwierdziły macimorelinę jako narzędzie diagnostyczne w kierunku niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych odpowiednio w 2017 i 2019 roku [5].

Głównymi zaletami tej metody są: forma doustna, dobra tolerancja, powtarzalność wyników oraz krótki czas trwania procedury (90 minut), a na jej efektywność nie wpływają wiek, płeć ani wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index BMI*) [6].

Najczęstszym działaniem niepożądanym były łagodne, samoistnie ustępujące zaburzenia smaku. Do wad macimoreliny zalicza się jej ograniczoną dostępność w wielu krajach, wysoki koszt oraz ryzyko interakcji z innymi lekami. Obecnie prowadzone są badania nad zastosowaniem tego środka u dzieci w wieku od 4 do 15 lat. Zasada działania wszystkich testów stymulacyjnych wydzielania GH opiera się na założeniu, że podanie środka farmakologicznego wywołuje gwałtowny wyrzut tego hormonu z przysadki mózgowej. Maksymalne stężenie GH w surowicy jest następnie monitorowane poprzez seryjne pobieranie próbek krwi w określonych odstępach

czasu. Obecnie nie istnieje jedna, idealna metoda przeprowadzania takich testów, więc decyzja o wyborze konkretnej procedury musi uwzględniać indywidualne cechy pacjenta, wiarygodność danego testu wraz z przypisanymi mu wartościami granicznymi oraz dostępność zasobów i doświadczenie personelu w danej placówce medycznej [5].

Test tolerancji insuliny wciąż jest uznawany za powszechnie akceptowany „złoty standard" w diagnostyce GHD, stosowany zarówno u dzieci, jak i u osób dorosłych [4, 5].

3. Klasyfikacja GHD

Niedobór hormonu wzrostu, wynikający przede wszystkim z dysfunkcji układu podwzgórzowo-przysadkowego, skutkuje przyrostem tkanki tłuszczowej przy jednoczesnym spadku beztłuszczowej masy ciała. Schorzenie to prowadzi również do nieprawidłowości w profilu lipidowym oraz wyraźnego obniżenia jakości życia pacjentów [7].

Szacuje się, że częstość występowania tego schorzenia to od 1:10 000 do 1:4 000

W praktyce klinicznej GHD klasyfikuje się na podstawie charakterystyki opisowej, a nie jednolitej zasady medycznej. Podział ten uwzględnia czas powstania wady na wrodzoną lub nabytą, zakres deficytów hormonalnych na izolowany lub złożony (współwystępujący z niedoborami innych hormonów przysadki), a także etiologię na przyczynową lub idiopatyczną, gdy powód schorzenia pozostaje nieznany. Dodatkowo bierze się pod uwagę stopień upośledzenia wydzielania (niedobór całkowity lub częściowy), trwałość zaburzenia (stałe lub przejściowe) oraz wiek, w którym choroba została zdiagnozowana, począwszy od okresu niemowlęcego i dzieciństwa, aż po wiek dorosły [3].

4. Obecne możliwości leczenia

Rekombinowany ludzki hormon wzrostu jest wykorzystywany w leczeniu dzieci z niedoborem tego hormonu od ponad trzech dekad, a jego skuteczność oraz profil bezpieczeństwa są bardzo dobrze udokumentowane.

W czasie terapii przy użyciu rhGH potrzebna jest wnikliwa analiza odpowiedzi na leczenie. Pierwotna odpowiedź na leczenie jest dobrym prognostykiem długoterminowych wyników terapii[8, 9].

Stosowanie tej terapii pozwala na stymulację tempa wzrastania, uzyskanie optymalnego wzrostu końcowego oraz zwiększenie gęstości mineralnej kości. Dodatkowo

leczenie pomaga kontrolować czynniki ryzyka, takie jak nadmiar tkanki tłuszczowej, insulinooporność oraz zagrożenia sercowo-naczyniowe, poprawiając ogólną kompozycję składu ciała pacjenta [9].

Większość dostępnych obecnie preparatów rhGH wymaga codziennych wstrzyknięć podskórnych, co wiąże się z częstym przerywaniem terapii przez pacjentów. Brak ścisłego przestrzegania zaleceń skutkuje osłabieniem odpowiedzi na leczenie, wolniejszym przyrostem wzrostu oraz nieosiągnięciem genetycznie uwarunkowanego potencjału wzrostowego. Problem ten nasila się wraz z czasem trwania terapii i stanowi istotne wyzwanie w opiece długoterminowej. Pacjenci często skarżą się na uciążliwość codziennych iniekcji, które ograniczają spontaniczne wyjazdy czy przerywają wieczorne aktywności [10]. W większości krajów europejskich zatwierdzona dawka GH wynosi 35 μg/kg/dzień [11].

Skuteczność oraz profil bezpieczeństwa czołowych preparatów LAGH – lonapegsomatropiny, somapacitanu i somatrogonu – zostały rygorystycznie zweryfikowane w międzynarodowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy. Wyniki te stanowią fundament dla globalnych procesów rejestracyjnych tych leków [12].

Lonapegsomatropina stanowi formę LAGH, uzyskiwaną poprzez proces odwracalnej pegylacji, polegający na związaniu hormonu wzrostu z hydrofilowym polimerem – metoksypolietylenoglikolem (mPEG). Preparat ten funkcjonuje jako prolek, w którym somatropina jest zintegrowana z nośnikiem mPEG za pomocą specjalnego, hydrolizowalnego łącznika. Mechanizm uwalniania hormonu jest ściśle uzależniony od parametrów takich jak pH i temperatura, co pozwala na precyzyjne określenie czasu jego aktywności. Okres półtrwania lonapegsomatropiny wynosi 25 godzin, a maksymalne stężenie osiągane jest w 12. dniu po podaniu [13].

W badaniu heiGHt dotyczącym lonapegsomatropiny zastosowano metodę otwartej próby z wykorzystaniem ustandaryzowanych, obiektywnych procedur oceny, aby ograniczyć ryzyko błędu systematycznego. W trwającej 52 tygodnie analizie, obejmującej 161 dzieci z niedoborem hormonu wzrostu, które wcześniej nie były leczone, lonapegsomatropina podawana raz w tygodniu osiągnęła pierwszorzędowy punkt końcowy. Wykazano nie tylko jej nie gorszą skuteczność względem codziennego stosowania rhGH ale również statystyczną przewagę pod względem rocznej szybkości wzrastania (ang. *Annualized Height Velocity AHV*), która wyniosła 11,2 cm/rok w porównaniu do 10,3 cm/rok w grupie kontrolnej ($p<0,01$). Mechanizm działania tego leku pozwala uniknąć gwałtownych skoków stężenia oraz spadków poniżej poziomu terapeutycznego, charakterystycznych dla codziennych iniekcji,

co optymalizuje ekspozycję na IGF-1 i sprzyja powiększaniu się wzrostu pacjenta [12, 13, 14].

Somapacitan to preparat LAGH, który składa się z cząsteczki ludzkiego hormonu wzrostu, w której dokonano podstawienia jednego aminokwasu w pozycji 101 (leucyny na cysteinę), co umożliwiło dołączenie specjalnego łańcucha bocznego. Łańcuch ten zawiera sekwencję łącznikową oraz niewielką cząsteczkę o zdolności do niekowalencyjnego wiązania się z albuminami, co skutecznie opóźnia jego eliminację z organizmu oraz znacząco wydłuża okres półtrwania i czas działania. Somapacitan wiąże się z ludzką albuminą surowiczą w sposób odwracalny, lecz niezwykle silny – ponad 90% jego cząsteczek w krążeniu i tkankach pozostaje w formie związanej ze specyficznym miejscem w domenie II albuminy [15].

Po upływie roku tempo wzrastania w obu grupach było zbliżone i wynosiło 10,3 cm/rok dla pacjentów przyjmujących somapacitan oraz 9,8 cm/rok w przypadku osób otrzymujących somatropinę. Po dwóch latach terapii u pacjentów kontynuujących leczenie somapacitanem odnotowano szybkość wzrastania na poziomie 7,4 cm/rok, podczas gdy u osób, które zostały przełączone z somatropiny na somapacitan, wartość ta wyniosła 7,9 cm/rok [13, 15].

W porównaniu z placebo, lonapegsomatropina, somatrogon oraz somapacytan wykazały znamienny wpływ na wzrost beztłuszczowej masy ciała. Istotną redukcję tkanki tłuszczowej w obrębie tułowia odnotowano jednak wyłącznie w przypadku lonapegsomatropiny i somapacytanu, podczas gdy somatrogon nie wykazał takiego działania[16].

5. Somatrogon

5.1. Definicja i mechanizm działania

Somatrogon to białko fuzyjne o masie cząsteczkowej wynoszącej około 41 kDa, które powstało poprzez połączenie cząsteczki hormonu wzrostu (GH) z trzema kasetami peptydu końcowego grupy karboksylowej (ang. *C-terminal Peptide CTP*), pochodzącego z ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej [12, 13, 17, 18].

Moduły te podlegają glikozylacji typu O, co skutkuje dołączeniem licznych łańcuchów glikanowych zawierających kwas sialowy. Mechanizm ten wydłuża okres półtrwania leku poprzez dwa synergistyczne procesy: po pierwsze, zwiększa promień hydrodynamiczny cząsteczki somatrogonu, co ogranicza jej filtrowanie w nerkach, po drugie, wprowadza dodatkowe reszty kwasu sialowego, które hamują degradację proteolityczną oraz eliminację niezależną od receptorów FcRn. Dzięki tej podwójnej

modyfikacji opartej na technologii CTP, somatrogon osiąga parametry farmakokinetyczne umożliwiające podawanie go tylko raz w tygodniu [12].

5.2. Farmakokinetyka

Szczyt aktywności farmakologicznej somatrogonu przypada na okres między 6. a 18. godziną po podaniu [13, 19]. Szacowany czas półtrwania wynosi 28.2 godziny. Somatrogon jest lekiem podawanym podskórnie w dawce 0.66 mg/kg masy ciała, raz w tygodniu [15-19].

5.3. Skuteczność i bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa i tolerancji somatrogonu podawanego raz w tygodniu był zbliżony do profilu somatropiny stosowanej raz dziennie u dzieci z GHD w okresie przedpokwitaniowym [2, 9]. Konwersja schematu leczenia z codziennie przyjmowanej somatropiny na somatrogon podawany raz w tygodniu zapewniła zbliżoną, krótkoterminową dynamikę wzrastania u dzieci z GHD w okresie sześciomiesięcznej obserwacji [20].

Badanie NCT02968004 oceniające somatrogon zostało przeprowadzone w układzie otwartym. Wyniki jednoznacznie potwierdziły osiągnięcie pierwszorzędowych punktów końcowych, wykazując, że ten preparat nie ustępuje pod względem skuteczności (*non-inferiority*) codziennemu podawaniu rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu w odniesieniu do rocznej szybkości wzrastania (ang. *Annual Height Velocity AHV*) [12].

W badaniu zaobserwowano niewielkie wzrosty poziomu glukozy oraz hemoglobiny glikowanej (ang. *Glycated Hemoglobin HbA1c*), co jest zjawiskiem opisywanym już we wcześniejszych pracach, jednak uzyskane parametry mieściły się w granicach normy. Wysoką tolerancję obu terapii potwierdza fakt, że 99% uczestników ukończyło badanie główne, a zdecydowana większość z nich (ponad 94%) zdecydowała się na kontynuację leczenia w ramach opcjonalnej fazy otwartego przedłużenia badania (ang. *Open-Label Extension OLE*). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były spójne z danymi uzyskanymi we wcześniejszych badaniach fazy II [9].

W przypadku somatrogonu odnotowano wyraźniejszą zmianę średnich wartości IGF-1 SDS względem poziomu wyjściowego niż przy stosowaniu somapacitanu czy lonapegsomatropiny. Niemniej jednak ta silniejsza stymulacja odpowiedzi w postaci wzrostu stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 nie przełożyła się na statystyczną przewagę somatrogonu nad pozostałymi lekami w zakresie AHV po 52

tygodniach obserwacji [21].

W badaniu NCT03874013, randomizowanym, przeprowadzonym z udziałem 44 japońskich dzieci z GHD w wieku przedpokwitaniowym, pacjentów przydzielono w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej somatrogon (raz w tygodniu) lub lek Genotropin (codziennie w dawce 0,025 mg/kg). W grupie somatrogonu przez pierwsze 6 tygodni stopniowo zwiększano dawkę (kolejno 0,25, 0,48 oraz 0,66 mg/kg/tydzień), by przez pozostałe 46 tygodni kontynuować leczenie dawką docelową [21, 22].

Głównym celem badania była ocena rocznej szybkości wzrastania po 12 miesiącach. Wykazano, że skuteczność somatrogonu jest porównywalna z lekiem Genotropin, ponieważ średnia różnica w tempie wzrostu między grupami wyniosła +1,79 cm/rok, co mieściło się w założonym marginesie statystycznym. W grupie somatrogonu odnotowano wyższą szybkość wzrastania (9,65 cm/rok vs. 7,87 cm/rok) oraz wyraźniejszą poprawę wskaźnika Height SDS względem wartości wyjściowych (0,94 vs. 0,52) w porównaniu z grupą kontrolną [22].

5.4. Zalety stosowania Somatrogonu

W ramach eksploracyjnego celu badawczego oceniano jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia przy użyciu kwestionariusza QoLISSY – zwalidowanego narzędzia typu PROM (ang. Patient-Reported Outcome Measure), służącego do analizy wpływu niskorosłości na życie dzieci z perspektywy samych pacjentów oraz ich opiekunów (22 pytania w 3 podskalach, 5-stopniowa skala Likerta, wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia). Badaniem objęto 117 uczestników. W grupie dzieci poniżej 7. roku życia (19 przyjmujących somatrogon i 28 somatropinę) stosowano wersję QoLISSY-Parent wypełnianą przez rodziców. Wśród 70 starszych dzieci (po 35 w każdej grupie) odpowiedzi udzielali sami pacjenci za pomocą kwestionariusza QoLISSY-Child. Wyjściowe cechy demograficzne obu grup terapeutycznych były zbliżone, z przewagą chłopców (71,4–85,7%) oraz osób rasy białej (88,6–94,7%). Po 12 miesiącach leczenia w kohorcie dzieci z niedoborem hormonu wzrostu i ich opiekunów odnotowano porównywalną poprawę jakości życia, niezależnie od stosowania somatrogonu czy somatropiny. Wyniki uzyskanie w arkuszach QoLISSY-Child i QoLISSY-Parent korelowały ze skutecznością w zakresie szybkości wzrastania, co wskazuje na bezpośrednie przełożenie postępu klinicznego na subiektywny dobrostan. Zmniejszona częstotliwość iniekcji w przypadku somatrogonu może ponadto sprzyjać lepszemu przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych, zapewniając korzyści kliniczne i psychospołeczne na poziomie dorównującym terapii codziennej [23].

Niektóre analizy farmakoekonomiczne wskazują, że całkowite koszty terapii – zarówno te ogólne, jak i w przeliczeniu na każdy centymetr przyrostu wzrostu – są niższe w przypadku cotygodniowego stosowania somatrogonu w porównaniu z codziennym podawaniem somatropiny [24].

Dzięki rzadszemu schematowi iniekcji, somatrogon ma potencjał, by znacząco poprawić systematyczność leczenia (adherence) oraz podnieść jakość życia pacjentów. Rozwiązuje to kluczowe, dotychczas niezaspokojone potrzeby w tej grupie wiekowej, ograniczając obciążenie związane z codziennymi zastrzykami [9].

5.5. Działania niepożądane

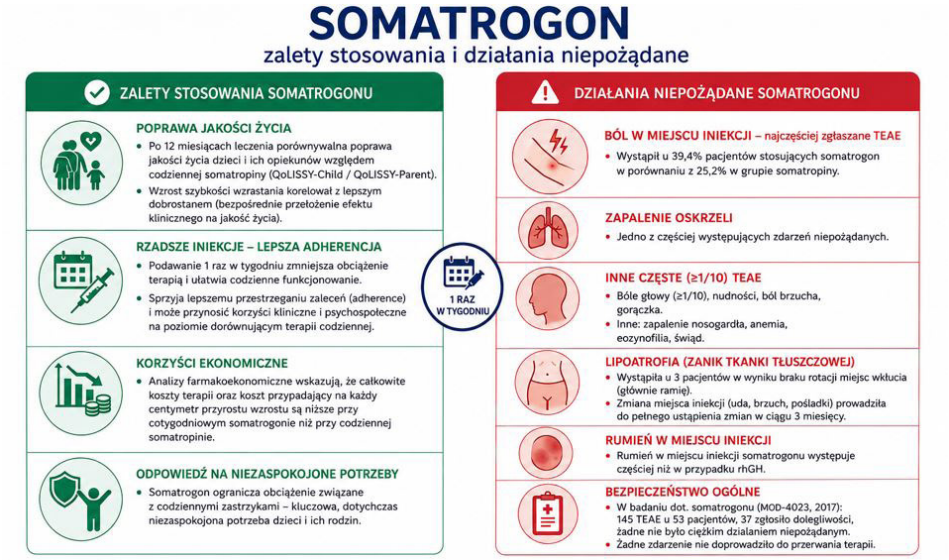
Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym pojawiającym się w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event TEAE*) był ból w miejscu iniekcji [9, 12, 18, 19]. Wystąpił u 39,4% pacjentów przyjmujących somatrogon oraz 25,2% osób z grupy somatropiny. Różnica ta wynikała prawdopodobnie z bardzo szczegółowego protokołu badania, nakierowanego na monitorowanie odczuć pacjentów i ich rodzin [2].

W badaniu opublikowanym w 2017 dotyczącym somatrogonu ówcześnie znanym jeszcze jako cząsteczka o nazwie MOD-4023 odnotowano 145 zdarzeń niepożądanych wśród 53 przebadanych pacjentów, 37 zgłosiło dolegliwości, żadne z nich nie było jednak ciężkim działaniem niepożądanym. Żadne z odnotowanych zdarzeń nie doprowadziło do przerwania terapii [24, 25]. Jednym z częściej występujących TEAE jest zapalenie oskrzeli [26].

Innymi częstymi (≥1/10), zdarzeniami niepożądanymi są bóle głowy (≥1/10), nudności, oraz ból brzucha, gorączka, rzadszymi powikłaniami są: zapalenie nosogardłą, anemia, eozynofilia, świąd [9, 12, 19, 20, 22, 27].

U trzech osób wystąpiła lipoatrofia (zanik tkanki tłuszczowej) związana z brakiem rotacji miejsc wkłucia (głównie w obrębie ramienia). Zmiana lokalizacji iniekcji na uda, brzuch lub pośladki prowadziła do pełnego ustąpienia tych zmian w ciągu 3 miesięcy [2].

W miejscu iniekcji somatrogonu częściej obserwuje się rumień w porównaniu do rhGH [28].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono podsumowanie zalet stosowania i działań niepożądanych somatrogonu [opracowanie własne]

5.6 Tworzenie się przeciwciał przeciw lekowi

Analiza profilu immunogennego somatrogonu w porównaniu ze standardową terapią somatropiną wskazuje na częstsze występowanie przeciwciał przeciwlekowych (ang. anti-drug antibodies ADA) u pacjentów przyjmujących preparat o przedłużonym działaniu. Mimo wyższej seropozytywności, synteza zgromadzonych danych jednoznacznie wskazuje, że wyindukowanie ADA nie wpływa w sposób istotny na skuteczność kliniczną ani profil bezpieczeństwa stosowanego leczenia.

Obecność przeciwciał nie modyfikuje kluczowych parametrów auksologicznych i biochemicznych, takich jak tempo wzrastania (ang. Height Velocity HV), zmiana wskaźnika height SDS czy stężenie IGF-1, jak również nie zwiększa częstości występowania TEAE. Spójność tych wyników w fazach głównych oraz w okresach otwartego przedłużenia badań (ang. Open Label Extension OLE) potwierdza, że odpowiedź immunologiczna na somatrogon nie znosi jego efektu terapeutycznego. Należy jednak zaznaczyć, że ocena relacji między statusem ADA a bezpieczeństwem i skutecznością wymaga ostrożnej interpretacji ze względu na niewielką liczebność grup badawczych oraz wysoką przewagę odsetkową pacjentów z dodatnim wynikiem ADA[29, 30, 31].

6. Dyskusja

Niedobór hormonu wzrostu u dzieci wiąże się nie tylko z niskorosłością, ale także z zaburzeniami metabolicznymi oraz obniżeniem jakości życia [2, 7]. Dotychczasowy standard – codzienna opieka z użyciem rhGH [1, 2] – ogranicza brak dostatecznego przestrzegania reżimu iniekcji, sięgający u dzieci nawet 71% [1, 2]. Stanowi to kluczową przesłankę do wdrażania preparatów o przedłużonym działaniu LAGH [12].

W obszarze diagnostyki wyniki wpisują się w wytyczne GRS [3]. Obniżenie wartości granicznej stężenia GH do 7 µg/L w testach stymulacyjnych odpowiada obecnemu konsensusowi europejskiemu [4, 5]. Mimo że ITT pozostaje „złotym standardem" [4, 5], obiecującą alternatywę stanowi macimorelina [6]. Jej wysoka tolerancja i powtarzalność u dorosłych [5, 6] sugerują, że po zakończeniu badań u dzieci może ona znacząco uprościć procedury diagnostyczne [5].

Wprowadzenie preparatów LAGH (lonapegsomatropina, somapacitan, somatrogon) stanowi przełom w terapii [12]. W badaniach III fazy wszystkie te cząsteczki potwierdziły brak niższej skuteczności (non-inferiority) w porównaniu z codzienną somatropiną [12, 13, 15, 22]. Somatrogon, wykorzystujący technologię C-końcowego peptydu (CTP), wydłuża okres półtrwania leku do 28,2 godziny [12, 13, 19]. W badaniach klinicznych wykazano jego wysokie bezpieczeństwo i skuteczność w zakresie rocznej szybkości wzrastania [12, 22]. Mimo silniejszej stymulacji IGF-1 SDS w porównaniu do innych LAGH, nie przełożyło się to na statystyczną przewagę w AHV po roku leczenia [21], a w przeciwieństwie do lonapegsomatropiny i somapacitanu, somatrogon nie wykazał istotnego wpływu na redukcję tkanki tłuszczowej tułowia [16].

Główną zaletą somatrogonu pozostaje redukcja częstotliwości iniekcji z 365 do 52 w roku, co bezpośrednio poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych [9]. Wyniki kwestionariusza QoLISSY wskazują na porównywalną poprawę jakości życia u pacjentów stosujących somatrogon i rhGH [23]. Dodatkowo analizy farmakoekonomiczne sugerują obniżenie całkowitych kosztów terapii w przeliczeniu na uzyskany centymetr wzrostu [24].

Profil bezpieczeństwa somatrogonu jest zbliżony do codziennej somatropiny [2, 9]. Wyższa częstość występowania bólu w miejscu iniekcji (39,4% vs 25,2%) oraz rumienia [2, 9, 28] mogła wynikać z rygorystycznego protokołu obserwacji [2], natomiast przypadki lipoatrofii ustępowały po wdrożeniu prawidłowej rotacji miejsc wkłucia [2]. Mimo wyższej immunogenności i częstszego powstawania przeciwciał przeciwlekowych (ADA), badania potwierdzają, że ich obecność nie neutralizuje

efektu terapeutycznego ani nie wpływa niekorzystnie na profil zdarzeń niepożądanych [29, 30, 31].

7. Wnioski

Niedobór hormonu wzrostu jest złożonym zaburzeniem endokrynologicznym o szerokim spektrum konsekwencji klinicznych, obejmujących nie tylko niskorosłość, ale także zaburzenia metaboliczne, sercowo-naczyniowe i psychospołeczne. Kluczowym przełomem w opiece nad pacjentem pediatrycznym jest przejście od tradycyjnej, obciążającej terapii codziennymi iniekcjami rhGH do preparatów o przedłużonym działaniu LAGH, wśród których somatrogon zajmuje istotną pozycję. Dzięki innowacyjnej inżynierii białkowej opartej na technologii CTP, somatrogon wykazuje unikalny profil farmakokinetyczny pozwalający na podawanie leku raz w tygodniu przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności klinicznej (mierzonej roczną szybkością wzrastania) oraz profilu bezpieczeństwa porównywalnego z preparatami podawanymi codziennie, jednocześnie mimo stosunkowo częstego powstawania ADA, nie wpływa to na skuteczność leczenia. Co istotne, redukcja częstotliwości iniekcji bezpośrednio adresuje problem braku systematyczności w leczeniu, który dotyczy większości pacjentów stosujących tradycyjne metody. Wnioski płynące z badań klinicznych oraz analiz jakości życia potwierdzają, że zastosowanie somatrogonu nie tylko optymalizuje parametry auksologiczne, ale również znacząco obniża obciążenie psychiczne pacjentów i ich rodzin, oferując przy tym korzystny profil farmakoekonomiczny. W konsekwencji, nowoczesne podejście do GHD łączy w sobie szeroką diagnostykę z personalizowaną, długodziałającą terapią, która w sposób kompleksowy odpowiada na potrzeby zdrowotne i życiowe populacji pediatrycznej.

REFERENCJE

[1] Mameli C, Guadagni L, Orso M, et al. Epidemiology of growth hormone deficiency in children and adolescents: a systematic review. Endocrine. 2024;85(1):91-98. doi:10.1007/s12020-024-03778-4

[2] Küçük KŞ, Güneş S, Dinçer M et al. Once-Weekly Somatrogon in Pediatric Growth Hormone Deficiency: Real-World Efficacy, Safety, and Quality-of-Life Findings. J Clin Res Pediatr Endocrinol. Published online Mar 16, 2026. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2026.2025-11-4

[3] Ranke MB. Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:720419. Published 2021 Sep 1. doi:10.3389/fendo.2021.720419

[4] Felício JS, Janaú LC, Moraes MA, et al. Diagnosis of Idiopathic GHD in Children Based on Response to rhGH Treatment: The Importance of GH Provocative Tests and IGF-1. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:638. Published 2019 Sep 19. doi:10.3389/fendo.2019.00638

[5] Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, Miller BS, Bergada I, Rogol AD. Diagnosis and testing for growth hormone deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. Endocr Connect. 2023;12(7):e220504. Published 2023 Jun 12. doi:10.1530/EC-22-0504

[6] Laura E. Dichtel, Kevin C. J. Yuen, Miriam A. Bredella, Anu V. Gerweck, Brian M. Russell, Ariana D. Riccio, Michelle H. Gurel, Patrick M. Sluss, Beverly M. K. Biller, Karen K. Miller, Overweight/Obese Adults With Pituitary Disorders Require Lower Peak Growth Hormone Cutoff Values on Glucagon Stimulation Testing to Avoid Overdiagnosis of Growth Hormone Deficiency, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 99, Issue 12, December 2014, Pages 4712–4719, https://doi.org/10.1210/jc.2014-2830

[7] Brue T, Aouchiche K, Sahakian N, et al. Facts and news about growth hormone replacement therapy in adults. Ann Endocrinol (Paris). Published online March 28, 2026. doi:10.1016/j.ando.2026.102547

[8] Kapała JM, Maroszczuk T, Sitarz A, Kącka A, Charemska D. Primary response in GHD children treatment as a predictor for long-term therapy effectiveness therapy effectiveness. Pierwotna odpowiedź dzieci z SNP na leczenie jako czynnik predykcyjny długoterminowej skuteczności terapii. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2024;30(2):61-68. doi:10.5114/pedm.2024.139270

[9] Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, et al. Efficacy and Safety of Weekly Somatrogon vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(7):e2717-e2728. doi:10.1210/clinem/dgac220

[10] Sävendahl L, Battelino T, Højby Rasmussen M, Brod M, Saenger P, Horikawa R. Effective GH Replacement With Once-weekly Somapacitan vs Daily GH in Children with GHD: 3-year Results From REAL 3. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(5):1357-1367. doi:10.1210/clinem/dgab928

[11] Blankenstein O, Snajderova M, Blair J, Pournara E, Pedersen BT, Petit IO. Real-life GH dosing patterns in children with GHD, TS or born SGA: a report from the NordiNet® International Outcome Study. Eur J Endocrinol. 2017;177(2):145-155. doi:10.1530/EJE-16-1055

[12] Gu J, Qiao Y, Gong P. Long-acting growth hormone for pediatric GHD: insights into molecular modification and clinical application. Front Endocrinol (Lausanne). 2026;17:1749496. Published 2026 Jan 28. doi:10.3389/fendo.2026.1749496

[13] Rodaro C, Tamaro G, Faleschini E, Tornese G. Long-acting growth hormones: innovations in treatment and guidance on patient selection in pediatric growth hormone deficiency. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2025;30(2):106-110. doi:10.6065/apem.2448202.101

[14] Thornton PS, Maniatis AK, Aghajanova E, et al. Weekly Lonapegsomatropin in Treatment-Naïve Children With Growth Hormone Deficiency: The Phase 3 heiGHt Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(11):3184-3195. doi:10.1210/clinem/dgab529

[15] Miller BS, Blair J, Horikawa R, Linglart A, Yuen KCJ. Developments in the Management of Growth Hormone Deficiency: Clinical Utility of Somapacitan. Drug Des Devel Ther. 2024;18:291-306. Published 2024 Feb 3. doi:10.2147/DDDT.S315172

[16] Levaillant L, Bouhours-Nouet N, Emeriau F, et al. Long-acting growth hormone for treating growth hormone deficiency in children: a meta-analysis of randomized controlled trials focusing on changes in body mass index. J Clin Endocrinol Metab. 2026;111(5):1495-1502. doi:10.1210/clinem/dgag093

[17] Miller BS. What do we do now that the long-acting growth hormone is here?. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:980979. Published 2022 Aug 22. doi:10.3389/fendo.2022.980979

[18] Maniatis AK, Wajnrajch MP, Thomas M, Chung SB, Lee J. Somatrogon in pediatric growth hormone deficiency: a comprehensive review of clinical trials and real-world considerations. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2025;30(1):11-16. doi:10.6065/apem.2448258.129

[19] European Medicines Agency. Ngenla (Somatrogon). Summary of product characteristics (Annex I) [Internet]. Amsterdam (Netherlands): European Medicines Agency; [2022 May 12].

[20] Atas N, Kılçık RD, Melik FÇ, Karaoğlan M, Keskin M, Albayrak S. Is Somatrogon different? 6-month clinical outcomes and follow-up data in Turkish children transitioned from Somatropin to Somatrogon. Growth Horm IGF Res. 2026;84:101705. doi:10.1016/j.ghir.2026.101705

[21] Albers N, Cadarette S, Feakins B, et al. Long-Acting Growth Hormone for Pediatric Growth Hormone Deficiency. J Endocr Soc. 2025;9(5):bvaf040. Published 2025 Mar 4. doi:10.1210/jendso/bvaf040

[22] Horikawa R, Tanaka T, Hasegawa Y, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Somatrogon Compared with Once-Daily Somatropin (Genotropin®) in Japanese Children with Pediatric Growth Hormone Deficiency: Results from a Randomized Phase 3 Study. Horm Res Paediatr. 2022;95(3):275-285. doi:10.1159/000524600

[23] Loftus, J., Quitmann, J., & Valluri, S. R. (2024). Health-related quality of life in pre-pubertal children with pediatric growth hormone deficiency: 12-month results from a phase 3 clinical trial of once-weekly somatrogon versus once-daily somatropin. Current Medical Research and Opinion, 40(2), 175–184. https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2290623

[24] Rivolo S, Loftus J, Peter B, Fahey M, Kongnakorn T. Cost effectiveness and cost-utility analysis of somatrogon once weekly injections vs. daily growth hormone injection for treating paediatric growth hormone deficiency in Ireland. J Med Econ 2023;26:963-72.

[25] Zelinska N, Iotova V, Skorodok J, Malievsky O, Peterkova V, Samsonova L, et al. Long-acting C-ter- minal peptide-modified hGH (MOD-4023): Results of a safety and dose-finding study in GHD chil- dren. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:1578–87. https://doi.org/10.1210/jc.2016-3547.

[26] Mauras N, Skorodok Y, Iotova V, et al. Open-Label 9-Year Follow-Up Extension Phase 2 Study of Once-Weekly Somatrogon in Children With Growth Hormone Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. Published online June 29, 2026. doi:10.1210/clinem/dgag260

[27] Cai M, Guo Q, Dong H, Wang Y, Han Z, Xu P. Pharmacovigilance evaluation of somatrogon-associated adverse events in real-world databases. Endocr Connect. 2026;15(6):e260292. Published 2026 Jun 29. doi:10.1530/EC-26-0292

[28] Abadi A, Ghanem U, Ghanem H, et al. Long-Acting Growth Hormone Versus Daily Growth Hormone for Growth Hormone Deficiency Patients: A Network Meta-Analysis of Clinical Trials. Endocrinol Diabetes Metab. 2026;9(5):e70301. doi:10.1002/edm2.70301

[29] Gomez R, Khadilkar V, Shembalkar J, et al. Post hoc subgroup analysis of Asian children with paediatric GHD from the global phase 3 efficacy and safety study of once-weekly somatrogon vs. once-daily somatropin. J Pediatr Endocrinol Metab. 2024;37(6):525-531. Published 2024 May 9. doi:10.1515/jpem-2023-0512

[30] Fleseriu M, Biller BMK, Webb SM, et al. Efficacy and safety of once-weekly somatrogon in adults with growth hormone deficiency: a randomized phase 3 study. Pituitary. 2026;29(2):59. Published 2026 Mar 25. doi:10.1007/s11102-026-01661-1

[31] Horikawa R, Tanaka T, Hasegawa Y, et al. Efficacy and safety of once-weekly somatrogon following up to 4 years of treatment in Japanese children with growth hormone deficiency: results from an open-label extension of a phase 3 study. Endocr J. 2026;73(1):21-32. doi:10.1507/endocrj.EJ24-0625

POSTĘP W LECZENIU ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY – ROLA LEBRIKIZUMABU

Anna Mróz,Anna Adamczyk, Mikołaj Bochniarz, Damian Mazur , Dominik Futa

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

Abstrakt: Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, nawrotową chorobą zapalną o złożonej patogenezie, w której istotną rolę odgrywa odpowiedź immunologiczna typu 2 oraz nadekspresja interleukiny-13 (IL-13), będącej jednym z głównych mediatorów procesów zapalnych, zaburzeń bariery skórnej oraz świądu. Postęp w zrozumieniu mechanizmów molekularnych tej choroby umożliwił rozwój terapii celowanych, w tym przeciwciał monoklonalnych działających na IL-13, spośród których lebrikizumab stanowi jedną z najnowszych opcji terapeutycznych.Lebrikizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, selektywnie wiążącym IL-13 i hamującym jej sygnalizację, co wpływa na kluczowe elementy patogenezy AZS. Jego mechanizm działania polega na blokowaniu tworzenia kompleksu receptorowego IL-4Rα/IL-13Rα1 przy jednoczesnym zachowaniu fizjologicznych mechanizmów eliminacji tej cytokiny, co odróżnia go od innych terapii o podobnym kierunku działania. Zastosowanie leku wiąże się z poprawą kontroli choroby, obejmującą zmniejszenie nasilenia zmian skórnych, redukcję świądu oraz poprawę jakości życia pacjentów. Wpływa on również na kluczowe szlaki zapalne charakterystyczne dla odpowiedzi typu 2, co podkreśla jego działanie przyczynowe. Na tle dostępnych metod leczenia ogólnoustrojowego wyróżnia się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancją. Lebrikizumab stanowi istotne rozszerzenie dostępnych możliwości terapeutycznych w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego AZS oraz odzwierciedla kierunek współczesnej dermatologii, ukierunkowanej na rozwój skutecznych i bezpiecznych terapii.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry (AZS), interleukina 13 (IL-13), lebrikizumab, przeciwciała monoklonalne, terapie celowane

Abstract: Atopic dermatitis (AD) is a chronic, relapsing inflammatory disorder with a complex pathophysiology, in which type 2 immune responses and overexpression of interleukin-13 (IL-13) play a central role. IL-13 is a key mediator of cutaneous inflammation, epidermal barrier dysfunction, and pruritus. Advances in the understanding of the molecular basis of AD have enabled the development of targeted therapies, including monoclonal antibodies directed against IL-13; among these, lebrikizumab has emerged as a novel therapeutic option. Lebrikizumab is a humanized IgG4 monoclonal antibody that selectively binds IL-13 and inhibits its signaling, thereby modulating critical pathways involved in AD pathogenesis. Its mechanism of action involves inhibition of the IL-4Rα/IL-13Rα1 receptor complex formation while preserving physiological cytokine clearance, distinguishing it from other agents targeting the same pathway. Clinical use of lebrikizumab is associated with improved disease control, reflected by reductions in skin lesion severity and pruritus, as well as improvements in quality of life. Furthermore, it modulates key inflammatory pathways characteristic of type 2 immune responses, supporting its disease-modifying potential. Compared with other systemic therapies, lebrikizumab demonstrates a favorable safety profile and good tolerability. Lebrikizumab expands the therapeutic landscape for patients with moderate-to-severe AD and exemplifies the shift in modern dermatology toward targeted, mechanism-based therapies.

Keywords: atopic dermatitis (AD); interleukin-13 (IL-13); lebrikizumab; monoclonal antibodies; targeted therapies

1. Wprowadzenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest definiowane jako przewlekła, niezakaźna dermatoza zapalna o charakterze nawrotowym, której dominującym objawem klinicznym jest uporczywy świąd [1]. Schorzenie to stanowi powszechny problem zdrowotny, dotykając około 11% do 20% populacji dziecięcej oraz od 5% do 8% osób dorosłych, a obciążenie chorobą jest niezwykle wysokie, ponieważ nawracające zmiany wypryskowe i intensywny świąd drastycznie obniżają jakość życia pacjentów, wpływając negatywnie na ich dobrostan psychiczny i społeczny [2].

1.1. Patogeneza atopowego zapalenia skóry

Patogeneza AZS ma charakter wieloczynnikowy i wynika ze współdziałania zaburzeń bariery naskórkowej, nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej oraz czynników środowiskowych i mikrobiologicznych. Mechanizmy te pozostają ze sobą w ścisłej zależności i wzajemnie się nasilają, prowadząc do utrzymania przewlekłego stanu zapalnego skóry [3].

Kluczowym elementem rozwoju choroby jest upośledzenie funkcji bariery skórnej. Zaburzenia w obrębie warstwy rogowej, związane między innymi z mutacjami genu filagryny (FLG), prowadzą do zwiększonej przeznaskórkowej utraty wody oraz ułatwionego przenikania alergenów i drobnoustrojów [4,5]. W konsekwencji dochodzi do aktywacji układu immunologicznego oraz zapoczątkowania odpowiedzi zapalnej z dominacją osi Th2. Keratynocyty pobudzone przez alergeny wydzielają cytokiny inicjujące tę odpowiedź, takie jak TSLP, IL-25 i IL-33, które prowadzą do aktywacji limfocytów Th2 oraz komórek ILC2[4,6]. Jednocześnie cytokiny charakterystyczne dla odpowiedzi typu 2, zwłaszcza IL-4 i IL-13, nasilają uszkodzenie bariery poprzez hamowanie syntezy białek strukturalnych naskórka, co prowadzi do utrwalenia błędnego koła zapalenia i dysfunkcji bariery [6,7].

W efekcie dochodzi do produkcji mediatorów zapalnych, w tym IL-4, IL-13, IL-5 i IL-31, odpowiedzialnych za indukcję syntezy immunoglobulin klasy IgE, napływ eozynofili oraz nasilenie świądu i reakcji zapalnej [3,6]. W przewlekłym przebiegu choroby dołączają dodatkowe szlaki immunologiczne, takie jak odpowiedź Th1, Th17 i Th22, jednak odpowiedź typu 2 pozostaje dominującym mechanizmem patogenetycznym [5].

Szczególną rolę w patogenezie AZS odgrywa interleukina 13 (IL-13), która stanowi jeden z głównych mediatorów choroby. Jej działanie obejmuje zarówno modulację odpowiedzi immunologicznej, jak i bezpośredni wpływ na barierę skórną. IL-13 nasila odpowiedź typu Th2 oraz hamuje mechanizmy przeciwstawne, sprzyjając utrzymaniu przewlekłego stanu zapalnego [6]. Równocześnie zmniejsza ekspresję filagryny, lorikryny oraz lipidów naskórkowych, co prowadzi do dalszego pogorszenia funkcji bariery [6,7]. Cytokina ta uczestniczy także w powstawaniu świądu poprzez oddziaływanie na zakończenia nerwowe oraz wpływa na przebudowę skóry, sprzyjając jej pogrubieniu i lichenizacji w przebiegu przewlekłym [6]. Z uwagi na szerokie działanie IL-13 stanowi istotny cel terapeutyczny, co znajduje odzwierciedlenie w skuteczności leków biologicznych ukierunkowanych na tę cytokinę [8].

Istotnym elementem patogenezy AZS jest również zaburzenie mikrobiomu skóry. U pacjentów obserwuje się zmniejszoną różnorodność drobnoustrojów oraz zwiększoną kolonizację przez *Staphylococcusaureus*, której nasilenie koreluje z ciężkością choroby [8]. Bakteria ta produkuje toksyny i superantygeny nasilające stan zapalny oraz dodatkowo uszkadzające barierę skórną, co prowadzi do utrwalenia procesu chorobowego [4,8].

1.2 Przebieg kliniczny atopowego zapalenia skóry

Przebieg kliniczny atopowego zapalenia skóry cechuje się znaczną zmiennością oraz indywidualnym zróżnicowaniem obrazu choroby, z typowym występowaniem okresów zaostrzeń i remisji. Częstość nawrotów oraz ich nasilenie mogą różnić się pomiędzy pacjentami, przy czym choroba najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie, często już w pierwszym roku życia, jednak u części chorych objawy utrzymują się w wieku dorosłym lub pojawiają się po raz pierwszy w późniejszym okresie życia [9,10].

Obraz kliniczny AZS zmienia się wraz z wiekiem pacjenta. U niemowląt zmiany lokalizują się głównie na twarzy i powierzchniach wyprostnych kończyn, natomiast u dzieci starszych i dorosłych dominują okolice zgięciowe, takie jak doły łokciowe i podkolanowe [1,10]. Jednocześnie obserwuje się ewolucję zmian skórnych – od ostrych, wysiękowych ognisk zapalnych do zmian przewlekłych z lichenizacją i pogrubieniem skóry [11]. Istotną cechą kliniczną AZS jest skłonność do nawrotów wywoływanych przez różnorodne czynniki zaostrzające, w tym alergeny środowiskowe, infekcje, stres oraz czynniki klimatyczne [9]. W wielu przypadkach obserwuje się także sezonowość zaostrzeń, co dodatkowo podkreśla wpływ czynników środowiskowych na przebieg choroby [12].

Wieloletni przebieg choroby może prowadzić do utrwalenia zmian skórnych, takich jak lichenizacja czy zaburzenia pigmentacji, a także zwiększonej podatności na infekcje skóry [10]. Ponadto AZS istotnie wpływa na funkcjonowanie psychospołeczne pacjentów, wiążąc się z zaburzeniami snu, obniżeniem jakości życia oraz zwiększonym ryzykiem zaburzeń lękowych i depresyjnych [1,9].

W praktyce klinicznej kluczowe znaczenie ma ocena stopnia ciężkości choroby, która umożliwia dobór odpowiedniego leczenia. W tym celu stosuje się wystandaryzowane narzędzia, takie jak SCORAD oraz EASI, uwzględniające zarówno rozległość i charakter zmian skórnych, jak i nasilenie objawów subiektywnych [10,12].

Umiarkowane AZS charakteryzuje się obecnością bardziej rozległych zmian skórnych oraz częstszymi nawrotami wymagającymi intensywniejszego leczenia miejscowego [13]. Objawy choroby wpływają na codzienne funkcjonowanie pacjenta, powodując pogorszenie jakości życia, jednak pozostają częściowo kontrolowane przy zastosowaniu standardowej terapii [1,10].

Ciężkie AZS stanowi najbardziej zaawansowaną postać choroby i wiąże się z obecnością rozległych, przewlekłych zmian zapalnych oraz częstymi, trudnymi do opanowania zaostrzeniami [9]. W tej grupie pacjentów konieczne jest często

zastosowanie leczenia ogólnoustrojowego, w tym terapii biologicznych, a choroba wiąże się ze znacznym obciążeniem fizycznym i psychicznym [10,12].

2. Aktualne metody leczenia atopowego zapalenia skóry

Współczesna strategia leczenia atopowego zapalenia skóry (AZS) opiera się na holistycznym i wielostopniowym podejściu, którego nadrzędnym celem jest redukcja stanu zapalnego, odbudowa bariery naskórkowej oraz opanowanie uporczywego świądu, determinującego jakość życia pacjentów [14,15]. Terapia musi być ściśle zindywidualizowana, uwzględniając wiek pacjenta, stopień nasilenia schorzenia, fenotyp choroby oraz osobiste preferencje chorego [16].

Fundamentem leczenia, niezależnie od nasilenia zmian, jest intensywna pielęgnacja skóry oparta na liberalnym stosowaniu emolientów oraz odpowiednich praktykach kąpielowych [2,14]. Preparaty te uzupełniają niedobory lipidów, w tym kluczowych ceramidów, co bezpośrednio ogranicza przeznaskórkową utratę wody (TEWL) i zmniejsza przenikanie alergenów [18,19]. Zaleca się krótkie (5–10 min) kąpiele w letniej wodzie z użyciem środków bezmydłowych, a w przypadku pacjentów z kolonizacją *Staphylococcusaureus*skutecznym uzupełnieniem są kąpiele z dodatkiem podchlorynu sodu, które redukują nasilenie stanu zapalnego [14,15,18]. Kluczowym elementem profilaktyki pozostaje unikanie czynników wyzwalających, takich jak stres, drażniące tkaniny czy zanieczyszczenia powietrza [18].

W fazie zaostrzeń oraz w leczeniu podtrzymującym standardem pozostają miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS), których moc dobierana jest do lokalizacji zmian i wieku pacjenta [14,15]. Ze względu na ryzyko atrofii skóry i innych powikłań, szczególnie w miejscach wrażliwych, takich jak twarz czy zgięcia, zaleca się stosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (MIK), m.in. takrolimusu i pimekromilusu [15, 18]. Nowoczesną alternatywą niehormonalną są inhibitory fosfodiesterazy 4 (PDE4), np. krisaborol w maści, który skutecznie hamuje wydzielanie cytokin zapalnych i jest bezpieczny w długotrwałej terapii [2,14,20]. Najnowsze postępy przyniosły również wprowadzenie miejscowych inhibitorów kinaz janusowych (JAK), takich jak ruxolitinib w kremie, wykazujący wysoką skuteczność i szybkie działanie przeciwświądowe [10].

Dla pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS opcją drugiego rzutu jest fototerapia, głównie wąskopasmowe UVB 311 nm [14,15,18]. Jeśli zmiany nadal nie dają się kontrolować, wprowadza się leczenie ogólnoustrojowe konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak cyklosporyna A, metotreksat, azatiopryna czy mykofenolanmofetylu. Leki te wymagają jednak ścisłego monitorowania

ze względu na potencjalną toksyczność narządową [14,15]. Przełomem w leczeniu ogólnym stały się doustne inhibitory JAK (baricytynib, upadacytynib,abrocytynib), które blokują szlaki sygnałowe wielu cytokin i charakteryzują się niezwykle szybką redukcją świądu [10,15].

Współczesna terapia coraz silniej integruje nowoczesne technologie, w tym sztuczną inteligencję (AI), która wspiera lekarzy w precyzyjnej diagnostyce obrazowej oraz personalizacji planów leczenia [22]. Jednocześnie podkreśla się, że sukces terapeutyczny zależy od podejścia multidyscyplinarnegoi współpracy dermatologa z psychologiem, alergologiem i dietetykiem [15]. Badania nad preferencjami pacjentów wykazują, że chorzy z łagodniejszą postacią AZS zdecydowanie preferują preparaty miejscowe nad terapiami systemowymi, co powinno być uwzględniane w procesie decyzyjnym [16].

Dynamiczny rozwój immunologii pozwolił na wprowadzenie terapii biologicznych, celujących w specyficzne mechanizmy zapalne odpowiedzi typu 2 [2]. Ze względu na wagę tego tematu i dynamicznie pojawiające się nowe cząsteczki, szczegółowa analiza mechanizmów działania, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leczenia biologicznego zostanie przedstawiona w kolejnym rozdziale niniejszej monografii**.**

3. Terapie biologiczne

Terapie biologiczne stanowią jedno z najważniejszych osiągnięć współczesnej dermatologii i istotnie zmieniły podejście do leczenia atopowego zapalenia skóry (AZS), szczególnie w jego umiarkowanych i ciężkich postaciach. Przez wiele lat leczenie ogólnoustrojowe opierało się głównie na nieselektywnych lekach immunosupresyjnych, których skuteczność była ograniczona, a stosowanie wiązało się z ryzykiem licznych działań niepożądanych oraz koniecznością ścisłego monitorowania terapii [23,24]. Rozwój wiedzy na temat patofizjologii choroby, w szczególności identyfikacja kluczowej roli odpowiedzi immunologicznej typu 2 (T2), umożliwił opracowanie terapii celowanych, które oddziałują bezpośrednio na konkretne cytokiny i szlaki sygnałowe zaangażowane w proces zapalny [25].

Zastosowanie terapii biologicznych jest wskazane przede wszystkim u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby pomimo optymalnego leczenia miejscowego, fototerapii lub klasycznej terapii ogólnoustrojowej [23,24]. W tej grupie chorych choroba wiąże się z istotnym obniżeniem jakości życia, wynikającym z przewlekłego świądu, zaburzeń snu oraz utrzymujących się zmian skórnych. Szacuje się, że znaczny odsetek

pacjentów wymaga leczenia systemowego, a jednocześnie obserwuje się zmienność odpowiedzi terapeutycznej oraz konieczność modyfikacji leczenia u części chorych, co podkreśla potrzebę dalszego rozwoju terapii ukierunkowanych oraz identyfikacji biomarkerów odpowiedzi [17,23].

Podstawą działania terapii biologicznych jest ich selektywne ukierunkowanie na kluczowe elementy odpowiedzi immunologicznej typu 2, w której centralną rolę odgrywają cytokiny takie jak IL-4, IL-13 oraz IL-31 [25,27]. Cytokiny te uczestniczą nie tylko w nasilaniu stanu zapalnego, ale również w zaburzeniach funkcji bariery naskórkowej poprzez wpływ na ekspresję białek strukturalnych oraz lipidów, a także w generowaniu świądu poprzez oddziaływanie na zakończenia nerwowe [27,28]. W konsekwencji dochodzi do utrwalenia błędnego koła zapalenia, uszkodzenia bariery i świądu. Selektywne blokowanie tych mediatorów prowadzi do przerwania tego cyklu, co przekłada się na poprawę kliniczną oraz odbudowę funkcji skóry [27]. Istotą terapii biologicznych jest ich wysoka swoistość działania, która odróżnia je od klasycznych leków immunosupresyjnych. Ukierunkowanie na konkretne cytokiny pozwala ograniczyć wpływ na inne elementy układu immunologicznego, co wiąże się z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa oraz możliwością długotrwałego stosowania [25]. Jednocześnie takie podejście wpisuje się w koncepcję leczenia przyczynowego, ukierunkowanego na mechanizmy molekularne choroby, a nie jedynie na jej objawy.

Wśród terapii biologicznych stosowanych w AZS szczególne znaczenie mają przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na kluczowe elementy odpowiedzi immunologicznej typu 2, w tym przede wszystkim oś IL-4/IL-13 oraz mediatory odpowiedzialne za świąd. Do tej grupy należą różne cząsteczki o odmiennych mechanizmach działania, które różnią się stopniem selektywności oraz punktem uchwytu w kaskadzie zapalnej [25].

Przykładem terapii oddziałującej na wspólny szlak IL-4 i IL-13 jest dupilumab, który blokuje receptor IL-4Rα, hamując sygnalizację obu tych cytokin. Z kolei bardziej selektywne podejście reprezentują przeciwciała skierowane bezpośrednio przeciwko IL-13, takie jak tralokinumab, które ograniczają aktywność tej cytokiny bez wpływu na IL-4. Innym kierunkiem terapeutycznym jest modulacja świądu poprzez blokowanie osi IL-31, czego przykładem jest nemolizumab [23,25].

Na tle dostępnych terapii szczególne znaczenie ma lebrikizumab, będący jedną z najnowszych cząsteczek w tej grupie. Lek ten selektywnie wiąże IL-13, jednak jego mechanizm działania wykazuje istotne różnice w porównaniu z innymi inhibitorami tej cytokiny. Lebrikizumab blokuje interakcję IL-13 z receptorem sygnałowym IL-13Rα1, jednocześnie nie zaburzając jej wiązania z receptorem IL-13Rα2, pełniącym

funkcję „receptora pułapkowego". Takie podejście umożliwia zahamowanie patologicznej sygnalizacji przy jednoczesnym zachowaniu fizjologicznych mechanizmów regulacyjnych, co może przekładać się na wysoką skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa [25,27].

4. Lebrikizumab

Lebrikizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4κ, które selektywnie wiąże interleukinę 13 (IL-13), której rola w patogenezie atopowego zapalenia skóry została omówiona we wcześniejszych częściach pracy [29]. Cząsteczka ta charakteryzuje się wysokim powinowactwem do IL-13 oraz powolną dysocjacją kompleksu antygen–przeciwciało, co przekłada się na jej wysoką aktywność biologiczną i skuteczną neutralizację tej cytokiny [5]. Mechanizm działania lebrikizumabu polega na selektywnym zahamowaniu sygnalizacji IL-13 poprzez blokowanie tworzenia kompleksu receptorowego IL-4Rα/IL-13Rα1, co prowadzi do zahamowania aktywacji szlaku JAK–STAT, w tym fosforylacji STAT6 odpowiedzialnej za transkrypcję genów prozapalnych związanych z odpowiedzią typu 2 [28, 30]. Istotną cechą odróżniającą lebrikizumab od innych inhibitorów IL-13 jest fakt, że nie zaburza on wiązania IL-13 z receptorem IL-13Rα2, pełniącym funkcję tzw. „receptora pułapkowego" [28]. Receptor ten nie uczestniczy w przekazywaniu sygnału wewnątrzkomórkowego, lecz odpowiada za wychwytywanie i internalizację nadmiaru IL-13, stanowiąc element fizjologicznej regulacji odpowiedzi zapalnej [29]. Zachowanie możliwości wiązania IL-13 z IL-13Rα2 pozwala na utrzymanie tego mechanizmu kontrolnego, co może sprzyjać bardziej fizjologicznemu wygaszaniu odpowiedzi zapalnej oraz ograniczeniu kumulacji wolnej cytokiny w mikrośrodowisku zapalnym [28]. Dodatkowo wykazano, że kompleks IL-13–lebrikizumab może ulegać internalizacji i degradacji w komórkach, w tym w komórkach skóry, takich jak keratynocyty, z udziałem receptora IL-13Rα2, co potencjalnie wzmacnia proces usuwania IL-13 i zwiększa skuteczność neutralizacji tej cytokiny [33]. Takie podejście, polegające na jednoczesnym zahamowaniu sygnalizacji prozapalnej i zachowaniu naturalnych mechanizmów eliminacji, może mieć znaczenie dla skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa leku [28,33]. Selektywne zahamowanie sygnalizacji IL-13 przekłada się na modulację kluczowych szlaków zapalnych charakterystycznych dla odpowiedzi typu 2, co prowadzi do zmniejszenia aktywności zapalnej oraz poprawy integralności bariery naskórkowej [34]. Na poziomie molekularnym wykazano, że terapia lebrikizumabem prowadzi do istotnej redukcji biomarkerów zapalenia typu 2, takich jak chemokiny oraz białka związane z przebudową tkanek, a zmiany te

korelują z poprawą kliniczną [32]. Skuteczność kliniczna lebrikizumabu została oceniona w licznych randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych II i III fazy z udziałem pacjentów z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Wśród nich znajdują się m.in. badanie TREBLE (faza IIa, proof-of-concept) oraz program badań ADvocate 1 i ADvocate 2 (faza III), stanowiące przykłady oceny skuteczności tej terapii. W badaniach tych wykazano, że leczenie lebrikizumabem prowadzi do istotnej poprawy klinicznej, obejmującej zmniejszenie nasilenia zmian skórnych, redukcję świądu oraz poprawę ogólnej kontroli choroby w porównaniu z placebo, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z leczeniem miejscowym [28, 30, 32]. Obserwowana odpowiedź terapeutyczna była zależna od dawki i pojawiała się stosunkowo wcześnie w trakcie leczenia, co wskazuje na szybki początek działania leku [30,34] . Lebrikizumab cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i dobrą tolerancją. Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny lub umiarkowany, a ich częstość jest niska, co wynika z wysokiej selektywności działania leku i ograniczonego wpływu na inne elementy układu immunologicznego [30]

5. Porównanie lebrikizumabu z innymi terapiami biologicznymi– przewagi kliniczne i molekularne

Lebrikizumab stanowi istotne rozszerzenie opcji terapeutycznych w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego atopowego zapalenia skóry (AZS), oferując unikalne przewagi wynikające z jego specyficznych właściwości molekularnych oraz wyników badań klinicznych. Wybór interleukiny 13 (IL-13) jako celu terapeutycznego opiera się na dowodach wskazujących, że jest ona jedną z kluczowych cytokin osi IL-4/IL-13 napędzających patofizjologię AZS w tkankach [32,33,35]. Selektywne hamowanie samej IL-13 okazuje się wystarczające do uzyskania znaczącej poprawy klinicznej, co potwierdza jej dominującą rolę w wywoływaniu świądu, uszkadzaniu bariery skórnej i promowaniu włóknienia [29, 32, 35]. W kontekście molekularnym lebrikizumab wyróżnia się na tle innych przeciwciał anty-IL-13, takich jak tralokinumab czy cendakimab, wyższym powinowactwem wiązania oraz wolniejszym tempem dysocjacji od cytokiny, co przekłada się na większą stabilność kompleksu immunologicznego [32, 33, 35]. Badania in vitro wskazują, że przeciwciało to wiąże IL-13 z bardzo wysokim powinowactwem rzędu pikomolowego, umożliwiając skuteczne i długotrwałe neutralizowanie tej cytokiny [33,35]. Kluczową różnicą jest fakt, że lebrikizumab nie zakłóca interakcji IL-13 z receptorem „pułapką" IL-13Rα2, co odróżnia go od tralokinumabu i cendakimabu [32, 33]. Pozwala to na zachowanie naturalnego mechanizmu oczyszczania organizmu z nadmiaru cytokiny poprzez

internalizację kompleksu IL-13/lebrikizumab i jego degradację w lizosomach, co sprzyja szybszej normalizacji stanu tkanek [32, 33, 35]. Wpływ leku na układ odpornościowy widoczny jest w szybkiej redukcji układowych biomarkerów zapalenia typu 2. Już w pierwszych tygodniach terapii obserwuje się spadek poziomów cząsteczek takich jak CCL13, CCL17 oraz periostyna, a ich wartości zbliżają się do poziomów obserwowanych u osób zdrowych w późniejszych etapach leczenia. [32, 36]. Jako potencjalny marker farmakodynamiczny odpowiedzi wskazuje się chemokinę CCL26, której redukcja koreluje z poprawą wskaźników EASI i IGA [36]. Przewagi kliniczne lebrikizumabu manifestują się w stabilności odpowiedzi oraz szybkości działania; znacząca ulga w świądzie jest zgłaszana przez pacjentów już w 2. dniu po podaniu pierwszej dawki [29, 32, 35]. Analizy badań fazy 3 wykazały, że ponad 70% pacjentów utrzymuje wynik EASI 75 bez istotnych fluktuacji aż do 52. tygodnia terapii [37]. Co istotne, efekt ten może być utrzymywany przy dawkowaniu podtrzymującym co 4 tygodnie (Q4W), co stanowi potencjalną przewagę praktyczną nad niektórymi innymi terapiami biologicznymi [32, 37].

Lebrikizumab wykazuje również wysoką skuteczność w trudnych do leczenia lokalizacjach, takich jak dłonie i twarz, oraz u pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem innych terapii [32, 38]. Wyniki badania ADapt potwierdziły, że u 57,4% pacjentów, którzy przerwali leczenie dupilumabem z powodu niedostatecznej odpowiedzi lub nietolerancji, udało się osiągnąć wskaźnik EASI 75 w 16. tygodniu stosowania lebrikizumabu [36]. Ważnym aspektem różnicującym lebrikizumab od dupilumabu (blokującego receptor IL-4Rα) jest profil bezpieczeństwa, w tym niższa częstość występowania zapalenia spojówek, która zazwyczaj nie przekracza 10% [32,35,38]. Sugeruje się, że selektywna blokada IL-13, w przeciwieństwie do podwójnej blokady IL-4/IL-13, może wiązać się z mniejszym ryzykiem zaburzeń homeostazy powierzchni oka [32,35]. Podsumowując, lebrikizumab dzięki unikalnej kinetyce wiązania i zachowaniu funkcji receptora IL-13Rα2 oferuje precyzyjną kontrolę zapalenia typu 2, co przekłada się na stabilne efekty kliniczne i korzystniejszy profil tolerancji [32,33].

6. Wnioski

Atopowe zapalenie skóry jest złożoną, przewlekłą chorobą zapalną o wieloczynnikowej patogenezie, w której kluczową rolę odgrywają zaburzenia bariery naskórkowej oraz nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna typu 2, ze szczególnym udziałem interleukiny 13. Postęp w zrozumieniu mechanizmów molekularnych leżących u podłoża choroby umożliwił rozwój nowoczesnych terapii celowanych,

które stanowią istotny krok w kierunku leczenia przyczynowego, a nie wyłącznie objawowego.

Lebrikizumab, jako selektywny inhibitor IL-13, wpisuje się w ten nurt, oferując wysoką skuteczność kliniczną przy jednoczesnym zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Jego unikalny mechanizm działania, polegający na blokowaniu patologicznej sygnalizacji IL-13 przy jednoczesnym zachowaniu fizjologicznych mechanizmów jej eliminacji, wyróżnia go na tle innych terapii biologicznych i może przekładać się na bardziej fizjologiczną regulację odpowiedzi zapalnej.

Dostępne wyniki badań klinicznych wskazują, że leczenie lebrikizumabem prowadzi do istotnej redukcji nasilenia zmian skórnych, świądu oraz poprawy jakości życia pacjentów, a także cechuje się szybkim początkiem działania i stabilnością efektu terapeutycznego. Szczególne znaczenie ma jego skuteczność u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, w tym także u chorych niewystarczająco odpowiadających na inne metody leczenia.

Podsumowując, lebrikizumab stanowi istotne rozszerzenie możliwości terapeutycznych w atopowym zapaleniu skóry i odzwierciedla kierunek współczesnej dermatologii, oparty na precyzyjnej, spersonalizowanej terapii ukierunkowanej molekularnie. Dalsze badania oraz obserwacje długoterminowe będą jednak kluczowe dla pełnej oceny jego miejsca w strategiach leczenia oraz optymalizacji terapii u różnych grup pacjentów.

Referencje

[1] Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021;22(8):4130. Published 2021 Apr 16. doi:10.3390/ijms22084130

[2] Gatmaitan JG, Lee JH. Challenges and Future Trends in Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci. 2023;24(14):11380. Published 2023 Jul 12. doi:10.3390/ijms241411380

[3] Bai R, Zheng Y, Dai X. Atopic dermatitis: diagnosis, molecular pathogenesis, and therapeutics. Mol Biomed. 2025 Oct 6;6(1):71. doi: 10.1186/s43556-025-00313-3. PMID: 41047454; PMCID: PMC12497682.

[4] Mohammad S, Karim MR, Iqbal S, et al. Atopic dermatitis: Pathophysiology, microbiota, and metabolome - A comprehensive review. Microbiol Res. 2024;281:127595. doi:10.1016/j.micres.2023.127595

[5] Schuler CF 4th, Tsoi LC, Billi AC, Harms PW, Weidinger S, Gudjonsson JE. Genetic and Immunological Pathogenesis of Atopic Dermatitis. J Invest Dermatol. 2024;144(5):954-968. doi:10.1016/j.jid.2023.10.019

[6] Savva M, Papadopoulos NG, Gregoriou S, et al. Recent Advancements in the Atopic Dermatitis Mechanism. Front Biosci (Landmark Ed). 2024;29(2):84. doi:10.31083/j.fbl2902084

[7] Wienholtz NK, Vestergaard C, Deleuran M, Drljevic-Nielsen A, Andersson AM. Atopisk eksem [Atopic dermatitis]. Ugeskr Laeger. 2025;187(14):V10240722. Published 2025 Mar 31. doi:10.61409/V10240722

[8] Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. Allergol Int. 2022;71(1):31-39. doi:10.1016/j.alit.2021.11.001

[9] Fyhrquist N, Yang Y, Karisola P, Alenius H. Endotypes of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2025;156(1):24-40.e4. doi:10.1016/j.jaci.2025.02.029.

[10] Lugović-Mihić L, Meštrović-Štefekov J, Potočnjak I, et al. Atopic Dermatitis: Disease Features, Therapeutic Options, and a Multidisciplinary Approach. Life (Basel). 2023;13(6):1419. Published 2023 Jun 20. doi:10.3390/life13061419.

[11] Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. Allergol Int. 2022;71(1):14-24. doi:10.1016/j.alit.2021.07.003

[12] Schuler CF 4th, Billi AC, Maverakis E, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Novel insights into atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(5):1145-1154. doi:10.1016/j.jaci.2022.10.023

[13] Santamaria-Babí LF. Atopic Dermatitis Pathogenesis: Lessons From Immunology. Dermatol Pract Concept. 2022;12(1):e2022152. Published 2022 Jan 1. doi:10.5826/dpc.1201a152

[14] Silverberg JI, Nelson DB, Yosipovitch G. Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. J Dermatolog Treat. 2016;27(6):568-576. doi:10.1080/09546634.2016.1174765

[15] Rodrigues MA, Torres T. JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. J Dermatolog Treat. 2020;31(1):33-40. doi:10.1080/09546634.2019.1577549

[16] Myers K, Silverberg JI, Parasuraman S, Pierce A, Eichenfield LF, Poulos C. Treatment preferences among patients with mild-to-moderate atopic dermatitis. J Dermatolog Treat. 2023;34(1):2215356. doi:10.1080/09546634.2023.2215356

[17] Frazier W, Bhardwaj N. AtopicDermatitis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2020;101(10):590-598.

[18] Cao F, Yang Y, Guo C, Zhang H, Yu Q, Guo J. Advancements in artificial intelligence for atopic dermatitis: diagnosis, treatment, and patient management. Ann Med. 2025;57(1):2484665. doi:10.1080/07853890.2025.2484665

[19] Klasa B, Cichocka-Jarosz E. Atopic Dermatitis - Current State of Research on Biological Treatment. J Mother Child. 2020;24(1):53-66. Published 2020 Jul 29. doi:10.34763/jmotherandchild.2020241.2003.0000010

[20] Tanei R. Atopic Dermatitis in Older Adults: A Review of Treatment Options. Drugs Aging. 2020;37(3):149-160. doi:10.1007/s40266-020-00750-5

[21] Sedeh FB, Henning MAS, Jemec GBE, Ibler KS. Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies and Janus Kinase Inhibitors in Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Acta Derm Venereol. 2022;102:adv00764. Published 2022 Aug 24. doi:10.2340/actadv.v102.2075

[22] Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(1):91-101. doi:10.1016/j.jaip.2019.06.044

[23] de Bruin-Weller MS, Boesjes CM, Achten RA, et al. Biologics to Treat Atopic Dermatitis: Effectiveness, Safety, and Future Directions. Allergy. 2026;81(2):326-344. doi:10.1111/all.70061

[24] Schlosser AR, Nijman L, Schappin R, Nijsten TEC, Hijnen D. Long-term Outcomes of New Systemic Agents in Atopic Dermatitis: Drug Survival Analyses and Treatment Patterns in Daily Practice. Acta Derm Venereol. 2025;105:adv41504. Published 2025 Mar 9. doi:10.2340/actadv.v105.41504

[25] Kakkar V, Saini K, Singh KK. Challenges of current treatment and exploring the future prospects of nanoformulations for treatment of atopic dermatitis. Pharmacol Rep. 2023;75(5):1066-1095. doi:10.1007/s43440-023-00510-3

[26] Bernardo D, Bieber T, Torres T. Lebrikizumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Am J Clin Dermatol. 2023;24(5):753-764. doi:10.1007/s40257-023-00793-5

[27] Loh TY, Hsiao JL, Shi VY. Therapeutic Potential of Lebrikizumab in the Treatment of Atopic Dermatitis. J Asthma Allergy. 2020;13:109-114. Published 2020 Feb 11. doi:10.2147/JAA.S211032

[28] Labib A, Ju T, Yosipovitch G. Managing Atopic Dermatitis with Lebrikizumab - The Evidence to Date. Clin CosmetInvestig Dermatol. 2022;15:1065-1072. Published 2022 Jun 8. doi:10.2147/CCID.S295672

[29] Guttman-Yassky E, Sun Z, Mena LR, et al. Lebrikizumab Rapidly Lowers Inflammatory Biomarkers with Clinical Correlations in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Dermatol Ther (Heidelb). 2025;15(9):2595-2614. doi:10.1007/s13555-025-01481-4

[30] Okragly AJ, Ryuzoji A, Wulur I, et al. Binding, Neutralization and Internalization of the Interleukin-13 Antibody, Lebrikizumab. Dermatol Ther (Heidelb). 2023;13(7):1535-1547. doi:10.1007/s13555-023-00947-7

[31] Silverberg JI, Wollenberg A, Stein Gold L, et al. Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Maintain Stable Response with No or Minimal Fluctuations with 1 Year of Lebrikizumab Treatment. Dermatol Ther (Heidelb). 2024;14(8):2249-2260. doi:10.1007/s13555-024-01226-9

[32] Silverberg JI, Ackerman L, Bagel J, et al. Lebrikizumab Improves Clinical Manifestations, Symptoms, and Quality of Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Previously Treated with Dupilumab: Results from

the ADapt Study. Dermatol Ther (Heidelb). 2026;16(2):1309-1330. doi:10.1007/s13555-025-01644-3

[33] Stingeni L, Ferrucci S, Amerio P, Foti C, Patruno C, Girolomoni G. Lebrikizumab: a new anti-IL-13 agent for treating moderate-to-severe atopic dermatitis. Expert Opin Biol Ther. 2025;25(1):15-20. doi:10.1080/14712598.2024.2435427

[34] Armario-Hita JC, Galán-Gutiérrez M, Dodero-Anillo JM, Carrascosa JM, Ruiz-Villaverde R. UpdatedReviewonTreatmentofAtopic Dermatitis. J InvestigAllergol Clin Immunol. 2023;33(3):158-167. doi:10.18176/jiaci.0906

ZASTOSOWANIE RADIOTERAPII STEREOTAKTYCZNEJ (CYBERKNIFE) W LECZENIU PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH NOWOTWORÓW SERCA

Marcin Michałowski, Aleksandra Masłowska, Adam Muszalski, Patryk Ostrowski, Martyna Dyla, Kamila Kotarska

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

Abstrakt: Nowotwory serca stanowią istotne wyzwanie terapeutyczne, co wynika ze znacznej mobilności narządu, trudnej lokalizacji zmian oraz często obciążonego stanu ogólnego pacjentów w stadium zaawansowanym. Tradycyjne metody operacyjne w tej grupie chorych wiążą się z poważnym ryzykiem powikłań. Rozwiązaniem o wysokim stopniu innowacyjności jest system CyberKnife, czyli zaawansowane narzędzie do radioterapii stereotaktycznej, umożliwiające nieinwazyjną ablację zmian nowotworowych. Technologia ta, zainicjowana przez prof. Johna R. Adlera w latach 90. XX wieku, zrewolucjonizowała podejście do radioterapii dzięki unikalnej zdolności do synchronizacji wiązki promieniowania z ruchami oddechowymi i akcją serca pacjenta. W Polsce system ten zadebiutował na przełomie 2010 i 2011 roku w Gliwicach. Do kluczowych przewag tej metody należą submilimetrowa precyzja, brak konieczności stosowania ram stereotaktycznych oraz zminimalizowanie ekspozycji tkanek zdrowych na promieniowanie. Niniejsze opracowanie ma na celu analizę skuteczności wykorzystania systemu CyberKnife w leczeniu nowotworów pierwotnych i wtórnych serca, wskazując na jego potencjał jako bezpiecznej alternatywy dla klasycznych interwencji kardiochirurgicznych.

Słowa kluczowe: CyberKnife, nowotwory serca, radioterapia stereotaktyczna

Abstract: Cardiac tumors represent a significant therapeutic challenge due to the organ's high mobility, the complex localization of lesions, and the often-compromised general condition of patients in advanced stages. Traditional surgical methods in this patient group are associated with a high risk of complications. A highly innovative solution is the CyberKnife system—an advanced tool for stereotactic body radiation therapy that enables non-invasive ablation of neoplastic lesions. This technology, pioneered by Prof. John R. Adler in the 1990s, revolutionized the approach to radiotherapy through its unique ability to synchronize the radiation beam with the patient's respiratory movements and cardiac cycle. In Poland, the system debuted at the turn of 2010 and 2011 in Gliwice. The key advantages of this method include sub-millimeter precision, the elimination of stereotactic frames, and minimized radiation exposure to healthy tissues. This study aims to analyze the efficacy of the CyberKnife system in treating primary and secondary cardiac tumors, highlighting its potential as a safe alternative to conventional cardiac surgery interventions.

Keywords: cardiac tumors, CyberKnife, stereotactic radiotherapy.

1. Wstęp

Historycznie serce stanowiło barierę dla radykalnego leczenia onkologicznego, w sytuacjach wykluczających interwencję chirurgiczną dominował sceptycyzm terapeutyczny, ograniczający dostępne opcje leczenia. Rozwój krążenia pozaustrojowego w połowie XX wieku otworzył drogę do chirurgicznego usuwania guzów serca, co do dziś pozostaje złotym standardem postępowania w przypadku zmian resekcyjnych, takich jak łagodne śluzaki czy wczesne stadia mięsaków [1]. Jednakże chirurgia serca jest procedurą wysoce inwazyjną, obarczoną znacznym ryzykiem okołooperacyjnym, a w przypadku złośliwych guzów pierwotnych (np. naczyniakomięsaki) często nie udaje się uzyskać marginesów wolnych od nowotworu (resekcja R0), co prowadzi do szybkich nawrotów [2].

Tradycyjna radioterapia (teleradioterapia z konwencjonalnym frakcjonowaniem dawki) przez lata miała marginalne znaczenie w leczeniu guzów serca. Wynikało to z ograniczeń technologicznych uniemożliwiających precyzyjne dostarczenie dawki do poruszającego się celu oraz z wysokiej radiowrażliwości struktur wewnątrzsercowych. Historyczne dane, pochodzące głównie z leczenia chłoniaków Hodgkina i raka piersi, ugruntowały wiedzę o kardiotoksyczności promieniowania, obejmującej ryzyko zapalenia osierdzia, kardiomiopatii restrykcyjnej, uszkodzenia zastawek oraz przedwczesnej choroby wieńcowej [3]. Przełomem stało się wprowadzenie technik stereotaktycznych (*ang. SBRT – Stereotactic Body Radiation Therapy / SABR – Stereotactic Ablative Radiotherapy*), które umożliwiły podanie wysokiej, ablacyjnej dawki promieniowania w małą objętość guza przy drastycznym ograniczeniu dawki

w tkankach zdrowych. System CyberKnife, opracowany przez profesora neurochirurgii Johna R. Adlera na Uniwersytecie Stanforda na początku lat 90. XX wieku, zrewolucjonizował to podejście [4]. Integracja kompaktowego akceleratora liniowego z systemem robotyki przemysłowej zrewolucjonizowała podejście do ruchomości wewnątrzfrakcyjnej, umożliwiając niemal natychmiastową adaptację wiązki do przemieszczeń guza. Jest to element nieodzowny dla zapewnienia marginesów bezpieczeństwa niezbędnych w onkologii kardiologicznej

W kontekście onkologii serca, CyberKnife reprezentuje nowatorskie podejście, oferujące ablację radioterapeutyczną bez konieczności otwierania klatki piersiowej, znieczulenia ogólnego czy zatrzymania akcji serca. Jest to szczególnie istotne dla pacjentów zdyskwalifikowanych z leczenia chirurgicznego z powodu obciążeń internistycznych lub zaawansowania choroby [1]. Celem niniejszej monografii jest kompleksowa analiza możliwości, skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa zastosowania radioterapii stereotaktycznej z wykorzystaniem systemu CyberKnife w leczeniu pierwotnych i wtórnych nowotworów serca, ze szczególnym uwzględnieniem wyzwań związanych z ruchomością narządową oraz ochroną krytycznych struktur anatomicznych.

2. Epidemiologia i charakterystyka guzów serca

Guzy serca stanowią niezwykle rzadką, lecz klinicznie wymagającą grupę schorzeń, znajdującą się na pograniczu współczesnej kardiologii i onkologii. Zrozumienie ich specyfiki wymaga holistycznego spojrzenia na całe, wysoce heterogenne spektrum tych zmian, począwszy od ekstremalnie rzadkich nowotworów pierwotnych, poprzez ich podział na dominujące zmiany łagodne i niezwykle agresywne guzy złośliwe, aż po znacznie częściej diagnozowane nowotwory wtórne, będące efektem rozsiewu z innych narządów [5-8]. Ze względu na swoją rzadkość w populacji oraz ogromne zróżnicowanie histopatologiczne, patologie te nieustannie stanowią ogromne wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne [5,6].

Złożoność problemu potęguje niespecyficzny charakter tych nowotworów. Znaczna część guzów serca przez długi czas rozwija się podstępnie i bezobjawowo, a gdy dają o sobie znać, manifestują się poprzez symptomy łatwo imitujące inne, powszechnie występujące choroby układu sercowo-naczyniowego [6]. Zależnie od lokalizacji, dynamiki wzrostu i wielkości, patologie te mogą prowadzić do nagłych, zagrażających życiu powikłań, takich jak zaburzenia hemodynamiczne, letalne arytmie, katastrofalne w skutkach incydenty zatorowo-zakrzepowe (np. udar mózgu) czy ostra tamponada serca [7].

Aby sprostać tym wyzwaniom, współczesna medycyna onkologiczna opiera się na zaawansowanej diagnostyce wielomodalnej. Zintegrowane wykorzystanie technik obrazowych, takich jak echokardiografii pełniącej funkcję narzędzia pierwszego rzutu, przez wysokorozdzielczą tomografię komputerową, aż po rezonans magnetyczny serca, stanowiący złoty standard w charakterystyce tkankowej, pozwala na precyzyjne mapowanie zmian nowotworowych [5,6]. Niemniej jednak to ostateczna weryfikacja histopatologiczna pozwala na kategoryzację guza i determinuje wybór zindywidualizowanej strategii leczenia[6].

2.1. Charakterystyka ogólna i dane epidemiologiczne

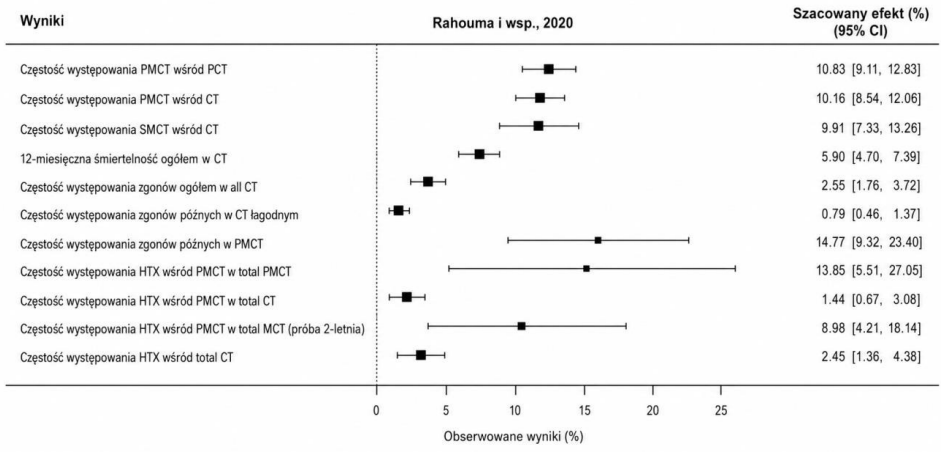
Rzetelne określenie roli radioterapii stereotaktycznej guzów serca wymaga uprzedniego zrozumienia specyfiki biologicznej oraz epidemiologicznej tych niezwykle rzadkich zmian nowotworowych [5]. Guzy serca stanowią wysoce heterogenną grupę patologii, które tradycyjnie dzieli się na nowotwory pierwotne, wywodzące się bezpośrednio z tkanek serca, oraz guzy wtórne, będące wynikiem rozsiewu nowotworów z innych narządów [5,6]. Podział ten ma fundamentalne znaczenie kliniczne, ponieważ ściśle determinuje rokowanie, dobór optymalnej strategii leczenia oraz potencjalne zastosowanie celowanych metod miejscowych, takich jak SBRT [5].

Pierwotne nowotwory serca należą do najrzadszych guzów występujących u człowieka, a większość danych epidemiologicznych na ich temat historycznie opierała się na badaniach autopsyjnych [6,7]. Wynika to z faktu, że znaczna część z nich przez długi czas rozwija się bezobjawowo lub manifestuje się poprzez niespecyficzne objawy kliniczne np. duszność, kołatanie serca czy bóle w klatce piersiowej, które bywają łatwo mylone z powszechnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego [5,7]. W analizach sekcyjnych i wieloośrodkowych badaniach populacyjnych częstość występowania pierwotnych guzów serca szacuje się w granicach od 0,01% do 0,33% wszystkich autopsji. Roczna zapadalność populacyjna mieści się w przedziale od 0,02% do 0,03%. W przypadku zaawansowanej choroby z wielogniskowym rozsiewem nowotworowym wskaźnik ten może przekraczać 14% [6,7].

Kluczową kwestią epidemiologiczną jest wyraźna dysproporcja między guzami pierwotnymi a wtórnymi. Przerzuty nowotworowe do serca występują nawet 20- do 40-krotnie częściej niż nowotwory pierwotne [8]. Szacuje się, że guzy wtórne obejmują od 0,7% do 3,5% populacji ogólnej w badaniach sekcyjnych, jednak w przypadku pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową współczynnik ten wrasta nawet do 9,1% – 10% [5,7].

W strukturze histopatologicznej guzów pierwotnych zdecydowanie dominują nowotwory łagodne (przede wszystkim śluzaki i włókniakobrodawczaki sprężyste), stanowiąc około 75% wszystkich przypadków [5,6,8]. Z kolei złośliwe nowotwory pierwotne, w większości mięsaki, odpowiadają za pozostałe 25% [5,6,8]. Choć te złośliwe zmiany występują rzadziej, charakteryzują się niezwykle agresywnym przebiegiem klinicznym, skłonnością do naciekania i bardzo niekorzystnym rokowaniem [5,8]. Całkowity wskaźnik jednorocznego przeżycia dla pierwotnych nowotworów złośliwych serca jest bardzo niski i wynosi zaledwie 45,6% [8].

Zrozumienie tych proporcji ma istotne znaczenie dla optymalizacji postępowania terapeutycznego [5]. Ekstremalna rzadkość występowania złośliwych guzów pierwotnych serca w istotny sposób ogranicza możliwości prowadzenia dużych, randomizowanych badań klinicznych, co utrudnia standaryzację leczenia [5,8]. Wymusza to opieranie się na mniejszych badaniach wieloośrodkowych i wdrażanie wysoce zindywidualizowanego, wielodyscyplinarnego podejścia terapeutycznego w każdym jednostkowym przypadku [5,8].



Rycina. 1. Wykres typu forest plot podsumowujący dane z najnowszej metaanalizy dotyczącej epidemiologii, wskaźników śmiertelności oraz częstości transplantacji serca w grupie pacjentów z nowotworami serca [5].

2.2. Guzy złośliwe

Złośliwe nowotwory pierwotne serca stanowią znacznie mniejszą grupę patologii w porównaniu ze zmianami łagodnymi, odpowiadając za około 25% wszystkich pierwotnych guzów tego narządu [5,6]. Pomimo stosunkowo rzadkiego

występowania, mają one ogromne znaczenie kliniczne ze względu na wysoce agresywny przebieg, ograniczone możliwości leczenia oraz bardzo niekorzystne rokowanie [6].

Zdecydowaną większość złośliwych guzów pierwotnych serca stanowią mięsaki (w tym m.in. rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma, leiomyosarcoma), a dominującym podtypem w tej grupie jest naczyniakomięsak (angiosarcoma) [8]. Nowotwór ten wykazuje szczególną predylekcję do lokalizacji w prawym przedsionku serca [6]. Pod względem histopatologicznym naczyniakomięsaki cechują się wysokim stopniem unaczynienia, proliferacją atypowych komórek śródbłonka oraz obecnością rozległych obszarów krwotocznych i martwiczych [5,6]. Specyfika ta determinuje ich szybki wzrost oraz wczesne naciekanie sąsiednich struktur, co nierzadko prowadzi do poważnych powikłań miejscowych, takich jak wysięk osierdziowy czy zagrażająca życiu tamponada serca [6]. Ponadto pochodzenie ze śródbłonka naczyń sprzyja wczesnemu rozsiewowi drogą krwi, w efekcie czego u znacznej części pacjentów już w momencie rozpoznania diagnozuje się obecność przerzutów odległych.

Rokowanie w przypadku pacjentów z pierwotnymi złośliwymi guzami serca pozostaje niezwykle trudne. Analizy dużych baz danych np. SEER *(ang. Surveillance, Epidemiology, and End Results*) wskazują, że ogólny wskaźnik przeżycia jednorocznego wynosi 45,6%, trzyletniego – 18,8%, a pięcioletniego – zaledwie 11,2% [8]. Przeżycie całkowite u pacjentów z naczyniakomięsakami wynosi zazwyczaj od 6 do 12 miesięcy, dotyczy to szczególnie przypadków zdyskwalifikowanych z zabiegu bądź po resekcji nieradykalnej (marginesy R1 lub R2) [5].

Należy jednak podkreślić, że uzyskanie całkowitej resekcji chirurgicznej z czystymi marginesami (R0) jest czynnikiem kluczowym, który może znacząco poprawić rokowanie, wydłużając medianę przeżycia nawet do 58 miesięcy [5]. Z uwagi na ekstremalne trudności w operacyjnym leczeniu tych zmian, standardem powinno być wielodyscyplinarne leczenie skojarzone, łączące zabieg chirurgiczny z radioterapią i chemioterapią. Terapia systemowa odgrywa tu fundamentalną rolę i udowodniono, że znacząco poprawia wskaźniki przeżyć pacjentów [5,8]. Warto również odnotować, że poza mięsakami w sercu mogą rozwijać się także inne złośliwe zmiany, takie jak pierwotne chłoniaki serca, które wymagają odmiennego schematu postępowania, opierającego się na agresywnej chemioterapii, a zabiegi chirurgiczne z reguły nie znajdują w ich przypadku zastosowania [5,8].

2.3. Wtórne nowotwory serca

Wtórne guzy serca stanowią najczęstszą postać zmian nowotworowych w tym narządzie. Częstość rozpoznawania tego typu przerzutów stale rośnie w ciągu ostatnich dekad, co wynika m.in. z wydłużenia przeżycia pacjentów onkologicznych [7].

W ujęciu bezwzględnym najczęstszą przyczyną przerzutów do serca pozostaje rak płuca (odpowiadający za 36–39% przypadków), co wynika bezpośrednio z jego powszechnego występowania w populacji ogólnej [5,7]. Kolejne miejsca zajmują nowotwory układu krwiotwórczego np. chłoniaki i białaczki z odsetkiem rzędu 10–21% oraz rak piersi 10–12% [5,7]. Należy podkreślić, że szczególną tendencję do rozsiewu do serca wykazuje czerniak złośliwy. Badania autopsyjne wskazują na zajęcie tego narządu u 28% do 56% pacjentów z zaawansowaną postacią tego nowotworu [7]. Do innych nowotworów często dających przerzuty do struktur serca zalicza się między innymi raka nerki, żołądka oraz trzustki, a także międzybłoniaka opłucnej [7].

Topografia zmian przerzutowych i mechanizm ich powstawania ściśle zależą od drogi szerzenia się komórek nowotworowych. Rozsiew może zachodzić na cztery główne sposoby, takie jak droga hematogenna, limfatyczna, poprzez bezpośrednie naciekanie tkanek oraz drogą wewnątrznaczyniową [6,7].

Szerzenie się nowotworu drogą naczyń chłonnych, charakterystyczne dla raka piersi oraz raka płuca, skutkuje przeważnie zajęciem osierdzia i nasierdzia [7].

Rozsiew hematogenny, będący typowym mechanizmem dla czerniaka, chłoniaków i mięsaków, skutkuje zazwyczaj ogniskami nowotworowymi zlokalizowanymi bezpośrednio w obrębie miokardium lub na wsierdziu [6,7].

Bezpośrednie naciekanie jest charakterystyczne dla guzów śródpiersia oraz opłucnej np. międzybłoniaka, które mogą fizycznie wrastać w worek osierdziowy [7].

Wyjątkowym mechanizmem jest szerzenie się drogą wewnątrznaczyniową, polegające na tym, że nowotwory, zwłaszcza rak nerkowokomórkowy i rak wątrobowokomórkowy, tworzą czop nowotworowy wrastający do światła żyły głównej dolnej, który może sięgać aż do prawego przedsionka serca [6,7].

Z klinicznego punktu widzenia najczęstszą lokalizacją zmian przerzutowych jest osierdzie, które zajęte jest w 64–70% wszystkich przypadków wtórnych guzów serca [6,7]. Przerzuty te wywołują stany zapalne oraz nierzadko są powodem szybkiego powstawania złośliwych wysięków osierdziowych [7]. Gwałtowne gromadzenie się nawet stosunkowo niewielkich ilości płynu (rzędu 100–200 ml) u tych pacjentów predysponuje do zagrażającej życiu tamponady serca, będącej stanem krytycznym wymagającym natychmiastowej interwencji medycznej, takiej jak perikardiocenteza [7].

Zajęcie kolejnych warstw, czyli nasierdzia (25–34%) i samego mięśnia sercowego (29–32%), niesie za sobą ryzyko innych groźnych powikłań, w tym niszczenia układu bodźcotwórczo-przewodzącego serca, powstawania letalnych zaburzeń rytmu, np. tachyarytmii w przebiegu migotania przedsionków z szybką akcją komór, bloki przedsionkowo-komorowe, czy wywoływania objawów imitujących ostre zespoły wieńcowe [7]. Zmiany wsierdziowe i zlokalizowane wewnątrz jam serca diagnozowane są zaledwie w 3–5% przypadków przerzutów, jednak często skutkują upośledzeniem przepływu krwi (prawostronną lub lewostronną niewydolnością serca) oraz stwarzają ogromne ryzyko zatorowości np. tętnic płucnych lub naczyń mózgowych [7].

Ujawnienie się przerzutów w sercu z reguły świadczy o skrajnym zaawansowaniu choroby onkologicznej i rzutuje na bardzo słabe prognozy. Rokowanie u tych pacjentów jest zdeterminowane złośliwością ogólną guza pierwotnego, a przeżycie nierzadko szacuje się w tygodniach lub miesiącach [6]. Z tego względu postępowanie kliniczne przeważnie ma charakter leczenia paliatywnego, polegającego na łagodzeniu objawów, np. poprzez drenaż w przypadku tamponady serca, stosowanie leków antyarytmicznych [6]. Jednak u precyzyjnie wyselekcjonowanej grupy pacjentów z tzw. chorobą oligometastatyczną (ograniczoną liczbą przerzutów odległych), możliwe jest zastosowanie radykalnego leczenia miejscowego, włączającego zabiegi operacyjne lub innowacyjne techniki radioterapii stereotaktycznej [6].

2.4. Obraz kliniczny guzów serca

Obraz kliniczny guzów serca jest wysoce zróżnicowany i zależy od wielu czynników, w tym przede wszystkim od lokalizacji anatomicznej guza, jego wielkości, dynamiki wzrostu oraz potencjału złośliwego [6]. W początkowym etapie znaczna część guzów może rozwijać się całkowicie bezobjawowo. Szacuje się, że około 23,9% pierwotnych nowotworów serca oraz większość wczesnych przerzutów ma przebieg klinicznie niemy i jest wykrywana przypadkowo lub dopiero w badaniach sekcyjnych [6,7].

W przypadku zmian objawowych manifestacje są często niespecyficzne i z łatwością mogą naśladować inne, powszechne choroby układu sercowo-naczyniowego, co nierzadko prowadzi do znacznych opóźnień diagnostycznych [6,7]. Złożoną symptomatologię można podzielić na kilka głównych kategorii mechanizmów patofizjologicznych.

Zaburzenia hemodynamiczne i obturacja, gdzie guzy zlokalizowane wewnątrzkawitarnie (w jamach serca), takie jak najczęściej występujące w lewym przedsionku śluzaki, mogą stanowić mechaniczną przeszkodę dla przepływu krwi [6,7]. Poprzez

utrudnienie napełniania komór lub zatykanie ujść zastawek przedsionkowo-komorowych prowadzą do objawów zastoinowej niewydolności serca [6,7]. Przekłada się to na najczęstszy objaw zgłaszany przez pacjentów, jakim jest duszność, która występuje u ok. 43,7% chorych objawowych [6]. W skrajnych przypadkach nagła obturacja drogi odpływu prawej lub lewej komory może skutkować wstrząsem kardiogennym lub epizodami omdleń [7].

Zaburzenia rytmu i przewodnictwa (arytmie) rozwijają się w wyniku bezpośredniego naciekania mięśnia sercowego lub nasierdzia przez masę guzową, co prowadzi do mechanicznego ucisku lub strukturalnego uszkodzenia układu bodźcotwórczo-przewodzącego serca [7]. W rezultacie u pacjentów rozwijają się groźne zaburzenia rytmu, takie jak szybkie migotanie przedsionków, bloki przedsionkowo-komorowe czy migotanie komór [7]. Manifestuje się to klinicznie jako kołatanie serca, które jest obserwowane u 16,9%–21,1% chorych [6]. Należy również odnotować, że u części pacjentów (ok. 22,5%) występuje ból w klatce piersiowej, który w powiązaniu z naciekaniem lub uciskiem naczyń wieńcowych może wręcz imitować ostre zespoły wieńcowe [6].

Powikłania zatorowo-zakrzepowe stanowią niezwykle istotny i niebezpieczny problem kliniczny [6]. Zmiany o nieregularnej, kruchej powierzchni (szczególnie brodawczakowate lub śluzowate) stają się łatwym podłożem do formowania skrzeplin, a same masy nowotworowe mogą ulegać defragmentacji [6,7]. Powstały w ten sposób materiał przemieszcza się z prądem krwi, co prowadzi do udarów niedokrwiennych mózgu i zatorowości obwodowej (w przypadku zmian lewostronnych) lub zatorowości płucnej (w przypadku guzów prawostronnych) [7]. Objawy zatorowe występują u około 14,1% pacjentów i w wielu przypadkach nagły udar lub ostry zator są pierwszą manifestacją obecności nierozpoznanego dotąd guza w sercu [6]. Objawy osierdziowe i ogólnoustrojowe zwłaszcza w przypadku wtórnych guzów serca, nowotwór bardzo często lokalizuje się w osierdziu [7]. Prowadzi to do rozwoju zapalenia osierdzia oraz szybkiego gromadzenia się krwotocznego płynu w worku osierdziowym, co stanowi bezpośrednie ryzyko rozwoju zagrażającej życiu tamponady serca lub rozwoju zaciskającego zapalenia osierdzia [7]. Ponadto u ponad 21% chorych ujawniają się objawy ogólnoustrojowe charakterystyczne dla procesów rozrostowych, takie jak osłabienie, stany podgorączkowe czy utrata masy ciała [6].

2.5. Diagnostyka guzów serca

Diagnostyka guzów serca to proces wysoce złożony, wymagający zastosowania strategii wielomodalnej. Choć wczesne wskazówki mogą płynąć z prostych badań,

takich jak EKG (gdzie uogólnione przetrwałe uniesienia odcinka ST lub niska woltażowość mogą sugerować obecność przerzutów lub płynu w osierdziu) oraz RTG klatki piersiowej (klasyczny objaw „butelki wody" w przypadku dużej ilości płynu w worku osierdziowym), to fundamentem diagnostyki pozostają zaawansowane techniki obrazowe [7].

Podstawową i pierwszoliniową metodą diagnostyczną w przypadku podejrzenia guzów serca pozostaje echokardiografia przezklatkowa (*TTE, ang. transthoracic echocardiography*), co wynika z jej powszechnej dostępności, efektywności kosztowej oraz możliwości dynamicznej oceny zaburzeń hemodynamicznych [5]. Badanie to umożliwia wstępną ocenę lokalizacji zmiany, jej wielkości, ruchomości oraz ewentualnej obturacji przepływu krwi w jamach serca. Z kolei echokardiografia przezprzełykowa *(TEE, ang. transesophageal echocardiography*) pozwala na osiągnięcie znacznie lepszej rozdzielczości obrazu, co jest kluczowe dla dokładniejszej oceny struktur lewego przedsionka oraz zastawek [5]. Wykorzystanie specjalistycznych środków kontrastowych w echokardiografii perfuzyjnej dodatkowo ułatwia różnicowanie unaczynionych nowotworów od awaskularnych skrzeplin [7]. Co więcej, w praktyce klinicznej wprowadzono specjalne algorytmy np. Skala DEM (*ang. Diagnostic Echocardiographic Mass*), które na podstawie cech echokardiograficznych (takich jak wielkość, ruchomość czy naciekanie marginesów) z dużą skutecznością określają ryzyko złośliwości badanej zmiany [5].

W diagnostyce uzupełniającej coraz większą rolę odgrywają nowoczesne metody obrazowania, które pozwalają na dokładną ocenę relacji guza z sąsiednimi strukturami anatomicznymi.

Rezonans magnetyczny serca (*CMR, ang. Cardiac Magnetic Resonance*) jest obecnie uważany za złoty standard w charakterystyce tkankowej mas wewnątrzsercowych [5]. Wykorzystanie oceny wieloparametrycznej, w tym obrazowania w czasie T1 i T2, analizy perfuzji oraz tzw. późnego wzmocnienia po gadolinie z niezwykłą precyzją (obszar pod krzywą AUC wynoszący 0,976) różnicuje zmiany łagodne od złośliwych i skrzeplin [5,7]. Ponadto, techniki tzw. „tagowania" w CMR pomagają zidentyfikować ewentualne zrosty osierdziowe i sprawdzić, czy masa wykazuje ruchomość niezależną od przylegających struktur serca [7].

Tomografia komputerowa (*CT, ang. Computed tomograph*y) stanowi cenną alternatywę, zwłaszcza dla pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania rezonansu. Charakteryzuje się świetną rozdzielczością przestrzenną, ułatwia wykrywanie rozległości nacieku, obecności patologicznych zwapnień oraz bliskości guza względem naczyń wieńcowych [5,7].

Dodatkowo w kompleksowej diagnostyce onkologicznej wykorzystuje się pozytonową tomografię emisyjną (18F-FDG PET/CT), która jest niezastąpiona do wykrywania metabolizmu zmian nowotworowych oraz do ogólnoustrojowego stagingu, szczególnie w identyfikowaniu ognisk przerzutowych [5,7].

Należy jednak mocno podkreślić, że ostateczne i definitywne rozpoznanie charakteru nowotworu serca zawsze opiera się na badaniu histopatologicznym [5,6,7]. Uzyskanie materiału tkankowego to wyzwanie, którego decyzjność o biopsji musi ostrożnie bilansować jej wartość diagnostyczną z powikłaniami zabiegowymi, takimi jak zagrażające życiu krwawienie, tamponada serca, letalne arytmie czy rozsiew zatorowy [5]. W przypadku guzów zlokalizowanych prawostronnie powszechnie stosuje się biopsję endomiokardialną na drodze przezskórnej dojścia żylnego [5,7]. Natomiast guzy po stronie lewej często wymagają bezpośredniej biopsji chirurgicznej poprzez mini-torakotomię, niejednokrotnie wspomaganej krążeniem pozaustrojowym [5]. W wielu wypadkach diagnostycznych i paliatywnych niezwykle miarodajna jest również ocena cytologiczna płynu pobranego podczas perikardiocentezy wysięków osierdziowych [7].

Zintegrowany postęp we wszystkich wymienionych narzędziach diagnostyki obrazowej w połączeniu z weryfikacją tkankową umożliwia dziś coraz dokładniejsze planowanie zindywidualizowanego leczenia. Precyzyjne mapowanie pozwala sprawniej kwalifikować pacjentów do rozmaitych metod terapeutycznych, włączając w to zaawansowane zabiegi kardiochirurgiczne, jak i niezwykle precyzyjne interwencje miejscowe, na przykład z wykorzystaniem nowoczesnych technik radioterapii stereotaktycznej.

3. Specyfika Technologii CyberKnife

System CyberKnife stanowi innowacyjny przełom w stosunku do konwencjonalnych akceleratorów liniowych (*LINAC, ang. linear accelerator*) dzięki swojej unikalnej architekturze i zaawansowanym systemom śledzenia celu w czasie rzeczywistym. Te specyficzne cechy predestynują go do leczenia zmian w tak trudnej i dynamicznej lokalizacji jak serce, gdzie tkanki podlegają złożonym ruchom wywołanym zarówno oddychaniem, jak i naturalną kurczliwością mięśnia sercowego [9].

3.1. Architektura systemu

CyberKnife opiera się na lekkim, kompaktowym akceleratorze liniowym (generującym promieniowanie fotonowe o energii 6 MV, z mocą dawki sięgającą

800 jednostek monitorowych na minutę), który jest zamontowany na ramieniu robota przemysłowego o sześciu stopniach swobody [2]. Taka konstrukcja zapewnia niezwykłą elastyczność geometryczną, uwalniając system od ograniczeń konwencjonalnego izocentrum i umożliwiając dostarczanie wiązki promieniowania z puli około 1200 możliwych kątów w przestrzeni [10].

Wykorzystanie algorytmów odwrotnego planowania oraz zminiaturyzowanych kolimatorów wielolistkowych np. InCise MLC (*ang. Multi-Leaf Collimator)* pozwala na niezwykle precyzyjne „wyrzeźbienie" (*ang. conformal dose distribution*) rozkładu dawki wokół guzów czy obwodów arytmogennych o nieregularnych i złożonych kształtach [9-12], W kontekście radioterapii kardiologicznej jest to kluczowe, ponieważ umożliwia deponowanie wysokich dawek w tarczy, przy jednoczesnym rygorystycznym omijaniu struktur krytycznych, takich jak rdzeń kręgowy, przełyk, zdrowy miąższ płuc czy duże naczynia krwionośne [11].

3.2. System śledzenia ruchu (Synchrony Respiratory Tracking System)

Największym wyzwaniem w radioterapii zmian w klatce piersiowej i sercu jest nieustanny ruch wywołany cyklem oddechowym, który może przemieszczać narządy o kilka centymetrów [10]. W teleradioterapii z frakcjonowaniem konwencjonalnym ruchomość narządową kompensuje się poprzez zdefiniowanie wewnętrznej objętości tarczy (*ITV, ang. Internal Target Volume*), co uwzględnia pełen zasięg ruchu guza, lecz zwiększa objętość napromienianych tkanek zdrowych. Alternatywę stanowi bramkowanie oddechowe, polegające na emisji wiązki wyłącznie w ściśle określonej fazie cyklu (np. podczas stabilnego głębokiego wdechu). Metoda ta chroni tkanki zdrowe, jednak istotnie wydłuża czas trwania procedury i wymaga od pacjenta regularnego rytmu oddechowego [10].

System Synchrony integrujący się z systemem CyberKnife eliminuje te ograniczenia, opierając się na dynamicznym śledzeniu modelu ruchu w czasie rzeczywistym, co pozwala pacjentowi na swobodne oddychanie podczas sesji terapeutycznej [10]. System ten opiera się na kilku innowacyjnych komponentach. Zewnętrzne markery są to zazwyczaj trzy diody umieszczone na specjalnej, ściśle dopasowanej do ciała kamizelce pacjenta [10]. Ich pozycja, odzwierciedlająca fazę cyklu oddechowego, jest nieprzerwanie monitorowana z wysoką częstotliwością (25–40 Hz) przez układ trzech kamer (*CCD, ang. Charge-Coupled Device*) zamontowanych pod sufitem [10].

Wewnętrzne znaczniki referencyjne (Fiducials / Emulatory), które do precyzyjnego pozycjonowania celu wewnątrz ciała wykorzystuje się okresowe obrazowanie za

pomocą dwóch prostopadłych, cyfrowych detektorów rentgenowskich (flat-panel) i sufitowych źródeł promieniowania rtg [10]. Choć standardowo stosuje się inwazyjnie wszczepiane złote znaczniki, ogromnym przełomem w radioterapii serca jest możliwość wykorzystania już wszczepionych urządzeń kardiologicznych jako doskonałych znaczników do śledzenia. Z powodzeniem można używać do tego celu elektrod kardiowerterów-defibrylatorów (*ang. Implantable Cardioverter-Defibrillator, ICD*) zlokalizowanych w prawej komorze [11,12] lub innowacyjnych stymulatorów bezelektrodowych (np. system Micra) [9]. Pozwala to całkowicie uniknąć dodatkowych, inwazyjnych zabiegów u pacjentów obciążonych kardiologicznie [9].

W celu zbudowania dynamicznego modelu korelacji i predykcji, na początku sesji system wykonuje serię zdjęć rentgenowskich (zazwyczaj 8 ujęć w różnych fazach cyklu oddechowego). Umożliwia to utworzenie matematycznego modelu (liniowego lub nieliniowego), który w czasie rzeczywistym koreluje ruch zewnętrznych markerów oddechowych z pozycją celu wewnątrzklatkowego [10]. Model ten jest następnie dynamicznie aktualizowany w trakcie napromieniania. Oprogramowanie opiera się na 15 najnowszych punktach danych ze zdjęć rtg w systemie (*FIFO, ang. first-in-first-out*), odrzucając starsze dane, co pozwala na bieżące adaptowanie się do zmian głębokości i częstotliwości oddechu pacjenta [10,13].

Co więcej, oprogramowanie wyposażone jest w algorytm predykcyjny pozwalający skompensować techniczne opóźnienie systemu wynoszące około 115 ms (między detekcją a realną fizyczną korektą pozycji akceleratora) [13]. Dzięki tym zintegrowanym mechanizmom, ramię robota płynnie porusza akceleratorem w trójwymiarowej przestrzeni, korygując trajektorię wiązki w rytm oddechu i pracy serca [9,10]. System weryfikuje również ewentualne odchylenia, jeśli rozbieżność między przewidywaną, a rzeczywistą pozycją celu przekroczy 5 mm, emisja promieniowania jest natychmiast i automatycznie wstrzymywana do czasu utworzenia nowego modelu [10,13].

Wykorzystanie technologii Synchrony pozwala na drastyczne zredukowanie objętości planowania i marginesów błędu do zaledwie kilku milimetrów (powszechnie przyjmuje się zakres rzędu 3-5 mm w zależności od specyfiki klinicznej) [13,14]. W obszarze tak krytycznym jak serce, gdzie ochrona każdego milimetra zdrowej tkanki decyduje o sukcesie terapii i przeżyciu pacjenta, stanowi to absolutnie kluczową zmianę jakościową.

3.3. Wyzwanie ruchu kardiogennego i innowacyjne znaczniki

Poza ruchem oddechowym, narządy klatki piersiowej, a w szczególności serce, podlegają nieustannym i szybkim skurczom w trakcie cyklu pracy mięśnia sercowego (ruch kardiogenny). Zjawisko to charakteryzuje się wyższą częstotliwością i znacznie większą złożonością biomechaniczną niż cykl oddechowy [12]. Jak dowodzą zaawansowane badania fantomowe i kliniczne, średnia amplituda ruchu struktur wewnątrzsercowych oraz elementów sztucznych (takich jak elektrody ICD) wynosi około 5,0 mm w osi głowowo-ogonowej (*SI, ang. superior-inferior*), 3,4 mm w osi lewo-prawej i 3,1 mm w osi przednio-tylnej (*AP, ang. anterior-posterior*) [12]. Chociaż system śledzenia Synchrony CyberKnife został zaprojektowany i zoptymalizowany głównie pod kątem kompensacji ruchu oddechowego [10,12], może on z powodzeniem radzić sobie z wyzwaniem ruchu kardiogennego za pomocą dwóch głównych strategii. Aproksymacja i adaptacja marginesów. Ponieważ układ Synchrony koreluje pozycję celu głównie z markerami oddechowymi, niezależny, szybki ruch kardiogenny wprowadza dodatkowe nieregularności do matematycznego modelu śledzenia [12]. Ponieważ ruch serca ma zazwyczaj mniejszą amplitudę w porównaniu do ekstremalnych wychyleń oddechowych, jego wpływ często objawia się jako przestrzenne „rozmycie" dystrybucji dawki na krawędziach obszaru docelowego, bez drastycznego przesunięcia (tzw. centroid shift) samego centrum dawki [12]. Zjawisko to kompensuje się poprzez dodanie precyzyjnie wyliczonego, niewielkiego marginesu bezpieczeństwa (często rzędu zaledwie 1,4 mm do kilku milimetrów, w zależności od osi), aby zagwarantować odpowiednie pokrycie izodozą terapeutyczną całego obszaru PTV w każdej fazie skurczu [12].

W Śledzeniu opartym na markerach (Hybrid/Fiducial Tracking) największym problemem technicznym pozostaje radiologiczna wizualizacja celu. Tkanki miękkie serca charakteryzują się słabym kontrastem i są niemal niewidoczne na ortogonalnych zdjęciach rentgenowskich wykorzystywanych w systemie obrazowania CyberKnife. Technologia ta wymaga zatem zastosowania referencyjnych znaczników cieniujących, za którymi w czasie rzeczywistym podąża wiązka terapeutyczna [10]. Współczesna radioonkologia kardiologiczna wyróżnia kilka podejść do tego problemu:

- Tradycyjne złote znaczniki *(ang. Gold seeds*) wszczepiane są przezskórnie, bronchoskopowo lub wewnątrznaczyniowo [10]. Choć wysoce kontrastowe, ich mechaniczna implantacja wiąże się z ryzykiem powikłań, w tym odmy opłucnowej czy potencjalnej kardiologicznej zatorowości wskutek migracji znacznika.

- Elektrody wewnątrzsercowe (*ang. ICD/ Pacemaker leads*) są niezwykle innowacyjnym podejściem, będącym przełomem m.in. w stereotaktycznej radioablacji opornych arytmii komorowych, jest wykorzystanie końcówki już wszczepionej elektrody kardiowertera-defibrylatora jako naturalnego i w pełni zintegrowanego znacznika śledzącego [11]. Elektrody, zlokalizowane najczęściej w prawej komorze, wykazują doskonałą widoczność na obrazach rtg i są trwale zakotwiczone w mięśniu sercowym. Użycie ich jako „fiduciali" całkowicie eliminuje konieczność przeprowadzania dodatkowych, obciążających procedur inwazyjnych u pacjentów z niewydolnością serca [11].
- Stymulator bezelektrodowy (np. system Micra), odnośnie którego najnowsze doniesienia kliniczne opisują unikalne przypadki wykorzystania leadless pacemakers (takich jak miniaturowa kapsułka Micra) jako idealnych, bezprzewodowych znaczników śledzących. Ich zastosowanie udokumentowano m.in. w precyzyjnym napromienianiu dużych (ponad 5-centymetrowych) wewnątrzsercowych przerzutów nowotworowych (np. czerniaka) [9]. Kapsułka wszczepiana bezpośrednio do światła prawej komory eliminuje konieczność preparowania loży podskórnej dla stymulatora, minimalizując ryzyko infekcji, a jednocześnie oferuje bezprecedensową powtarzalność i stabilność przestrzenną śledzenia zmian w samym sercu w wielu frakcjach leczenia [9].

3.4. Precyzyjne planowanie leczenia i obrazowanie wielomodalne

Proces planowania leczenia stereotaktycznego układu sercowo-naczyniowego musi integrować skomplikowaną dynamikę przestrzenną i czasową. Opiera się on na wielofazowej tomografii komputerowej 4D, która precyzyjnie rejestruje obrazy anatomiczne z uwzględnieniem różnych faz cyklu oddechowego i kardiologicznego [11].

Aby wiernie odwzorować docelową objętość (np. guz lub obwód arytmogenny), planowanie to wymaga syntezy szeregu modalności obrazowych. Obejmują one rejestrację obrazów CT z kontrastem, fuzję z rezonansem magnetycznym serca, pozytonową tomografią emisyjną, a w przypadku leczenia zaburzeń rytmu niezastąpionym trójwymiarowym mapowaniem

elektroanatomicznym [9,11]. Za pomocą zaawansowanych algorytmów nieliniowej (elastycznej) rejestracji obrazów, integruje się te dane, aby uwzględnić deformacje tkanek zachodzące w czasie ruchu [11].

Dzięki tak zaawansowanej diagnostyce możliwe jest precyzyjne zdefiniowanie wewnętrznej objętości tarczy (*ang. Internal Target Volume, ITV*), która uwzględnia maksymalne odchylenia guza wygenerowane z obrazów w sześciu głównych kierunkach anatomicznych (przód, tył, prawo, lewo, góra, dół) [11]. Zestawienie ITV z wysoce dokładnym systemem korekcyjnym umożliwia drastyczne zminimalizowanie marginesów na narządy krytyczne (*OAR, ang. Organs at Risk*) i zastosowanie techniki radioablacji nawet przy silnie poruszających się zmianach.

4. Przegląd Zastosowań Klinicznych i Opisów Przypadków

Zastosowanie CyberKnife jako opcji terapeutycznej w kardiologii onkologicznej nie jest metodą pierwszego wyboru, jednak coraz częściej zyskuje na znaczeniu jako rozwiązanie ratujące życie lub istotny element opieki paliatywnej.

4.1. Mięsaki serca

Pierwotne nowotwory serca, w tym mięsaki (szczególnie naczyniakomięsaki) oraz mięsaki tętnicy płucnej, charakteryzują się niezwykle agresywnym przebiegiem klinicznym i niekorzystnym rokowaniem. W przypadku nieleczonych mięsaków błony wewnętrznej tętnicy płucnej (intimal sarcoma) mediana przeżycia wynosi zaledwie 1,5 miesiąca [15]. Chirurgiczna cytoredukcja, choć traktowana jako standard postępowania, w wielu przypadkach nie pozwala na osiągnięcie pełnej radykalności miejscowej. Infiltracja struktur kluczowych dla hemodynamiki narządu często uniemożliwia uzyskanie marginesów wolnych od nacieku nowotworowego, co w klasyfikacji patomorfologicznej odpowiada statusowi R1 lub R2. Implementacja klasycznej radioterapii napotyka na bariery natury hemodynamicznej i oddechowej. Ograniczenia dozymetryczne klasycznych metod, opisane w rozdziale 3.2, uniemożliwiają bezpieczną eskalację dawki w tej grupie chorych [16,17].

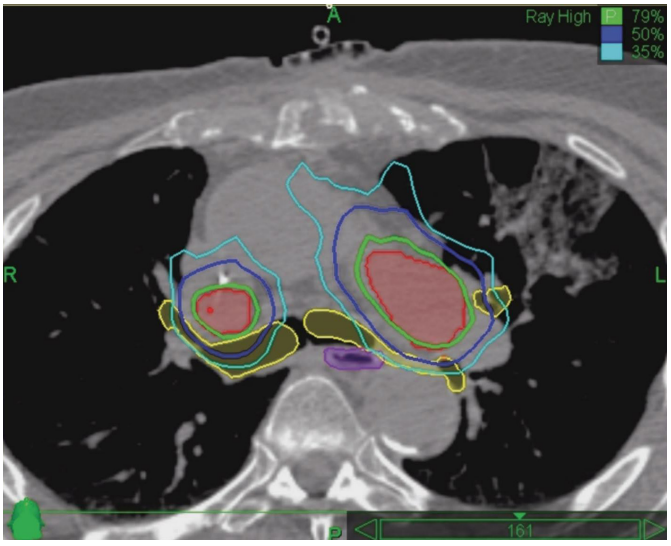
Radioterapia stereotaktyczna w terapii uzupełniającej i ratunkowej W odpowiedzi na te ograniczenia, zastosowanie znajduje SBRT oraz systemy takie jak CyberKnife. Technologie te umożliwiają eskalację dawki przy jednoczesnym oszczędzeniu zdrowego miokardium dzięki precyzyjnemu śledzeniu celu. W literaturze opisano skuteczność tej metody w leczeniu zmian nawrotowych, gdzie wyczerpano inne opcje terapeutyczne [15,16]. Dostępne dane wskazują na stosowanie zróżnicowanych schematów frakcjonowania w zależności od lokalizacji i objętości guza. W przypadku przerzutów wewnątrzsercowych stosowano schemat 25 Gy w 5 frakcjach, wykorzystując opisany wcześniej system śledzenia ruchu w czasie rzeczywistym [16].

W leczeniu mięsaka tętnicy płucnej opisano podanie 33 Gy w 3 frakcjach (co odpowiada biologicznie efektywnej dawce ok. 92 Gy w konwencjonalnym frakcjonowaniu 2 Gy), przy pokryciu izodozą 79% [15]. Nowsze doniesienia z wykorzystaniem akceleratorów zintegrowanych z rezonansem magnetycznym (MR-guided SBRT) wskazują na możliwość bezpiecznego podania dawek rzędu 40–50 Gy (a nawet do 60 Gy) w 5 frakcjach, bez konieczności implantacji znaczników, dzięki lepszemu obrazowaniu tkanek miękkich [17].

Paliacja objawowa i kontrola hemodynamiczna W stanach nagłych, gdy masa guza powoduje mechaniczną obturację jam serca lub naczyń płucnych, prowadząc do niewydolności krążenia, radioterapia pełni funkcję ratującą życie. Szybka ablacja guza może przywrócić drożność przepływu.W badaniach obrazowych (echokardiografia, TK) obserwowano redukcję masy guza. W jednym z przypadków odnotowano zmniejszenie przekroju guza o 27% już tydzień po zakończeniu leczenia [16]. Inne opisy wskazują na regresję wymiarów guza tętnicy płucnej z 36 mm do 32 mm w ciągu kilku tygodni od zabiegu [15]. Obserwuje się istotną poprawę parametrów hemodynamicznych, takich jak spadek skurczowego ciśnienia w prawej komorze czy ustąpienie duszności wysiłkowej, co pozwala na czasową stabilizację stanu pacjenta [15,16]. Ograniczenia terapii i przyczyny niepowodzeń, mimo wysokiej skuteczności miejscowej, głównym czynnikiem limitującym przeżycie pozostaje agresywna biologia nowotworu i rozsiew systemowy. Opisy przypadków potwierdzają możliwość uzyskania stabilizacji choroby w obrębie klatki piersiowej lub częściowej odpowiedzi [15,17]. Jednakże, sukces ten często nie przekłada się na długoterminowe przeżycie. Pacjenci umierają zazwyczaj z powodu szybkiej progresji przerzutów odległych (np. do płuc), a nie z powodu nawrotu miejscowego czy toksyczności kardiologicznej [15,16]. W analizowanych przypadkach zgon następował średnio po kilku miesiącach od interwencji radioterapeutycznej (np. 10 tygodni w przypadku mięsaka tętnicy płucnej [15], 6 miesięcy w przypadku przerzutu do prawej komory [16]. Zabiegi te są zazwyczaj dobrze tolerowane w ostrym okresie, bez poważnych zdarzeń niepożądanych (brak ostrej kardiotoksyczności), choć odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia migotania przedsionków po kilku miesiącach od leczenia [15,17].



Rycina 2. Elementy składowe systemu CyberKnife. Kompaktowy akcelerator liniowy zamontowany jest na sześcioosiowym ramieniu robotycznym, które może swobodnie poruszać się wokół pacjenta. Dwa ortogonalnie ustawione źródła promieniowania rentgenowskiego (kV) umożliwiają obrazowanie celu w czasie zbliżonym do rzeczywistego. Kamera podczerwieni systemu Synchrony monitoruje ruchy ściany klatki piersiowej za pomocą diod emitujących światło umieszczonych na klatce piersiowej pacjenta [16]

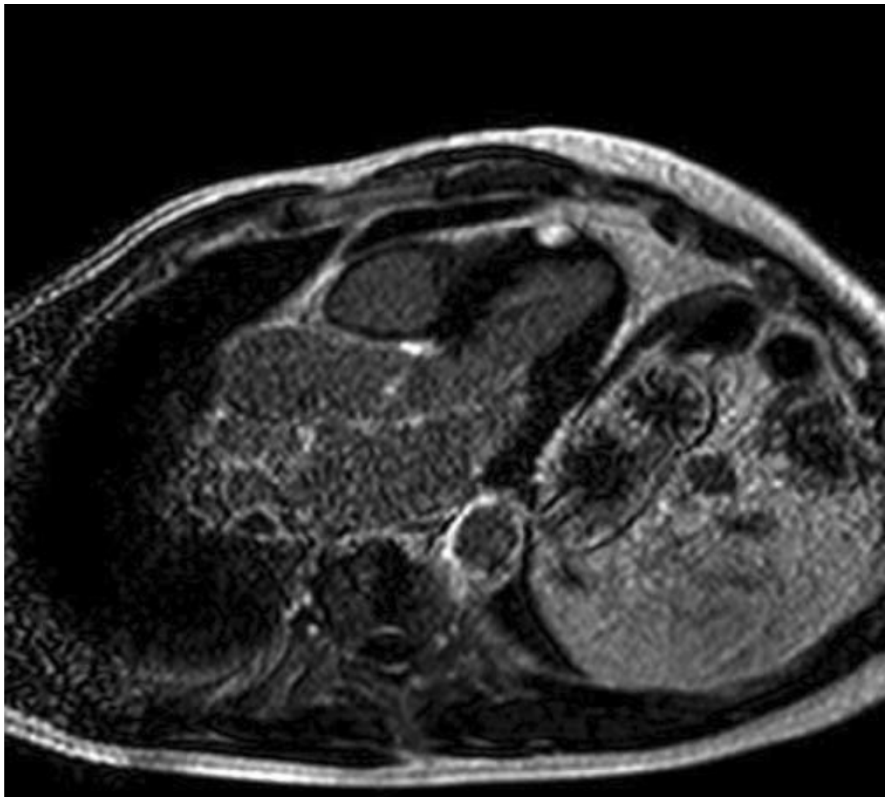


Rycina 3. Plan stereotaktycznej radioterapii CyberKnife. Linia dawki referencyjnej 79% (zielona) obejmuje zmiany nowotworowe w obrębie prawej i lewej tętnicy płucnej (Mięsak intimy (*ang. intimal sarcoma*)). Widoczne są również obszary niższych dawek: 50% (niebieski) oraz 35% (turkusowy). Drzewo oskrzelowe (żółte) i przełyk (fioletowy) zostały zaznaczone jako struktury chronione, wyłączone z obszaru napromieniania [15].

4.2. Przerzuty do serca

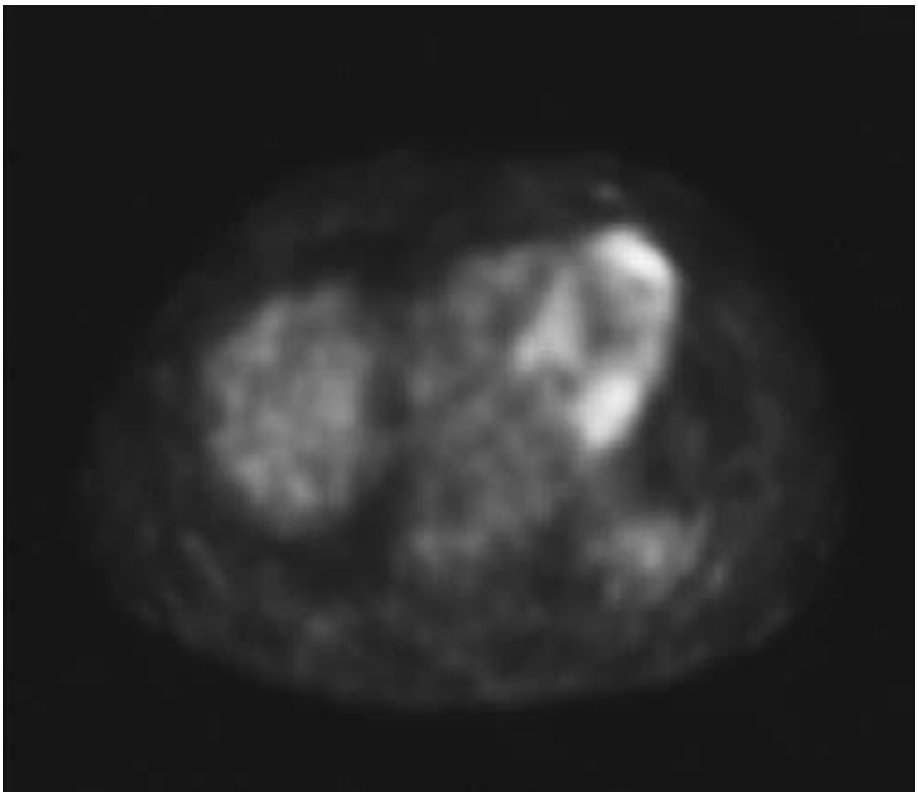
Przerzuty nowotworowe do serca *(ang. Cardiac Metastases, CM*) występują znacznie częściej niż pierwotne guzy tego narządu. Stanowią one rosnące wyzwanie kliniczne, zwłaszcza w dobie nowoczesnych terapii systemowych, które wydłużają życie pacjentów onkologicznych, dając czas na ujawnienie się zmian w nietypowych lokalizacjach. Radioterapia stereotaktyczna staje się kluczową metodą w tym obszarze, a jej celem jest nie tylko paliacja objawów (duszność, arytmia, ryzyko tamponady), ale coraz częściej trwała kontrola choroby w stadium oligometastatycznym. Badania, takie jak doświadczenia Uniwersytetu we Florencji, wskazują, że SBRT jest bezpieczną i skuteczną opcją terapeutyczną dla zmian paracardiakalnych i wewnątrzsercowych, oferując kontrolę miejscową na poziomie 75% bez generowania istotnej toksyczności kardiologicznej [18].

Czerniak złośliwy (Melanoma) jest nowotworem charakteryzującym się wysokim powinowactwem do tkanki mięśnia sercowego (częstość przerzutów w badaniach autopsyjnych sięga 11,8%) [9]. Ze względu na dużą ruchomość serca, precyzyjne napromienianie wymaga zaawansowanych systemów śledzenia. W literaturze opisano przełomowy przypadek zastosowania systemu CyberKnife w leczeniu masywnego przerzutu czerniaka do prawego przedsionka (wymiar guza 53 mm), który penetrował do żyły głównej górnej [9]. Ze względu na trudności w implantacji klasycznych znaczników w jamach serca, jako znacznik zastępczy (*ang. surrogate marker*) wykorzystano stymulator bezelektrodowy (Micra, Medtronic) wszczepiony do prawej komory . Zastosowano dawkę 42 Gy w 6 frakcjach (7 Gy na frakcję), uzyskując pokrycie 97,3% objętości planowanej (PTV) [9]. Zabieg uchronił pacjenta przed grożącą tamponadą i niewydolnością prawokomorową. Badania obrazowe (TK serca i PET-CT) wykazały redukcję wymiarów guza o ok. 30% po miesiącu oraz do 60% po 4 miesiącach od zakończenia terapii [9]. Potwierdza to, że nawet duże objętościowo zmiany w sercu mogą być skutecznie i bezpiecznie leczone przy użyciu nowoczesnych metod trackingu. Guzy wewnątrzsercowe i oporne na radioterapię przerzuty zlokalizowane w mięśniu sercowym (np. w przegrodzie międzykomorowej lub ścianie komory) stanowią szczególne zagrożenie ze względu na ryzyko złośliwych arytmii oraz zaburzeń hemodynamicznych. SBRT pozwala na przełamanie oporności radiologicznej guzów takich jak rak nerkowokomórkowy czy mięsaki. W artykule naukowym opisano przypadek 73-letniego pacjenta z przerzutem włókniakomięsaka (fibrosarcoma) zlokalizowanym w ścianie przednio-przegrodowej lewej komory [18]. Zastosowano schemat 30 Gy w 3 frakcjach (izodoza 70%). W badaniu PET-CT wykonanym po leczeniu stwierdzono całkowitą odpowiedź metaboliczną i zniknięcie guza w obrazie anatomicznym [8].



Rycina 4. Rezonans magnetyczny serca w sekwencji T2 przedstawia zmianę przerzutową o średnicy 15 mm, zlokalizowaną w ścianie przednio-przegrodowej lewej komory, w warstwie podnasierdziowej [18].

Mimo podania wysokiej dawki biologicznej (BED > 100 Gy) bezpośrednio w mięsień lewej komory, nie odnotowano zmian w EKG, spadku frakcji wyrzutowej ani objawów niewydolności serca w okresie obserwacji [18]. Inne nowotwory i korzyści paliatywne W przypadku przerzutów raka płuca, piersi czy nowotworów przewodu pokarmowego zlokalizowanych w bezpośrednim sąsiedztwie serca (zmiany paracardiakalne, <1 cm od osierdzia), SBRT pełni kluczową rolę w zapobieganiu zespołowi żyły głównej górnej oraz uciskowi na drogi napływu/odpływu. Analiza 16 pacjentów leczonych dawkami rzędu 36 Gy w 3 frakcjach wykazała, że terapia jest bardzo dobrze tolerowana. Jedynym odnotowanym istotnym działaniem niepożądanym było zapalenie przełyku (stopień G2), które ustąpiło po leczeniu farmakologicznym [18]. Co istotne, stabilizacja lub regresja zmian w obrębie klatki piersiowej pozwala na utrzymanie jakości życia, nawet jeśli ostateczne rokowanie determinowane jest przez progresję odległą choroby.



Rycina 5. Badanie CT-PET po SBRT wykazuje nieswoiste gromadzenie znacznika FDG w lewej komorze serca, przy całkowitym zaniku ogniska przerzutowego [18].

4.3. Śluzaki

Śluzaki (*łac. myxoma*) stanowią najczęstsze pierwotne nowotwory serca, odpowiadając za 50–85% wszystkich łagodnych guzów w tej lokalizacji [19]. Choć pod względem histologicznym są to zmiany łagodne, w literaturze medycznej często określa się je mianem „funkcjonalnie złośliwych" [9]. Wynika to z faktu, że ich obecność w jamach serca niesie za sobą ryzyko zagrażających życiu powikłań, w tym ciężkiej obturacji zastawek (najczęściej naśladującej zwężenie zastawki mitralnej) oraz masywnej zatorowość [19]. Złotym standardem leczenia śluzaków pozostaje pilna, radykalna resekcja chirurgiczna, która charakteryzuje się doskonałymi wynikami odległymi i niską śmiertelnością okołooperacyjną [19,20]. Z tego względu zastosowanie systemów radioterapeutycznych, takich jak CyberKnife, stanowi margines praktyki klinicznej. Technologia ta staje się jednak cenną opcją terapeutyczną

w ściśle wyselekcjonowanych, ekstremalnie trudnych przypadkach, w których tradycyjna kardiochirurgia zawodzi lub jest przeciwwskazana.

Wielokrotne nawroty i uwarunkowania genetyczne są jednymi z głównych, choć rzadkich, kardiologicznych wskazań do rozważenia SBRT są przypadki wielokrotnych nawrotów nowotworu. Ogólny odsetek wznów po prawidłowym leczeniu operacyjnym jest relatywnie niski i wynosi około 5-7%, pojawiając się najczęściej w ciągu pierwszych pięciu lat od zabiegu [19,21]. Ryzyko to jednak drastycznie wzrasta w postaciach rodzinnych śluzaka, zwłaszcza w przebiegu zespołu Carneya, czyli rzadkiego zespołu mnogich nowotworów, uwarunkowanego mutacją w genie PRKAR1A [19,20]. U tych pacjentów śluzaki mogą mieć charakter wieloogniskowy i rozwijać się w nietypowych lokalizacjach (np. w komorach serca) [19]. Kolejne, powtarzające się reoperacje na otwartym sercu u takich chorych wiążą się z rosnącym ryzykiem zrostów, powikłań i śmiertelności. W tego typu beznadziejnych sytuacjach klinicznych, lub w przypadku śluzaków wykazujących nietypowe cechy złośliwienia, nieinwazyjna ablacja stereotaktyczna (CyberKnife) stanowi alternatywną metodę leczenia ratunkowego (*ang. salvage therapy*), pozwalającą na lokalną kontrolę wznów.

Pacjenci nieoperacyjni i w stanie krytycznym Kolejną grupą docelową dla technik radioterapeutycznych są pacjenci skrajnie obciążeni. Chociaż wskazaniem do usunięcia śluzaka jest niemal każdy przypadek jego rozpoznania, część chorych ze względu na bardzo zaawansowany wiek, krytyczny stan krążeniowo-oddechowy lub liczne schorzenia współistniejące dyskwalifikuje się z operacji z użyciem krążenia pozaustrojowego. Ryzyko operacyjne przewyższa w ich przypadku potencjalne korzyści z klasycznej chirurgii. Dzięki zdolności systemu CyberKnife do uwzględniania i śledzenia ruchu narządów w czasie rzeczywistym, precyzyjne podanie wysokich, ablacyjnych dawek promieniowania bezpośrednio w masę śluzaka staje się możliwe bez otwierania klatki piersiowej. Działanie to może zahamować wzrost guza, zapobiegając dalszemu narastaniu mechanicznej niedrożności jam serca.

Szczególnym aspektem zastosowania radioterapii w kontekście śluzaków jest leczenie ich odległych powikłań. Śluzaki o budowie brodawkowatej charakteryzują się bardzo kruchą, galaretowatą konsystencją, co predysponuje do fragmentacji guza [19]. Powikłania zatorowe dotyczą aż 30–40% pacjentów i najczęściej obejmują naczynia mózgowe [19,21]. Zjawiskiem niezwykle rzadkim, aczkolwiek dobrze udokumentowanym, jest zdolność zatorów śluzaka do implantacji w tkankach docelowych, prowadzi to do powstawania obwodowych tętniaków lub aktywnych rosnących guzów przerzutowych, m.in. w obrębie mózgowia, kości, miednicy czy kręgosłup [19,21]. W literaturze odnotowuje się pojedyncze, ale doniosłe doniesienia o skutecznym zastosowaniu technik radioterapii (w tym CyberKnife) w leczeniu

i miejscowej kontroli takich właśnie wewnątrzczaszkowych, a także obwodowych przerzutów śluzaka. W tych przypadkach stereotaksja pozwala na precyzyjne zniszczenie ognisk wtórnych i zabezpieczenie pacjenta przed krwotokami wewnątrzczaszkowymi czy postępującymi ubytkami neurologicznymi [19].

5. Wyniki Kliniczne i Bezpieczeństwo

Ocena wartości klinicznej radioterapii stereotaktycznej z wykorzystaniem systemu CyberKnife w obszarze klatki piersiowej i serca wymaga zrównoważonego spojrzenia na dwa kluczowe aspekty. Mianowicie skuteczność miejscowej kontroli nowotworu oraz profil kardiotoksyczności. Choć dynamiczny ruch kardiogenny i oddechowy przez lata uniemożliwiał bezpieczną eskalację dawek w bezpośrednim sąsiedztwie mięśnia sercowego, współczesne doniesienia kliniczne wskazują na wysoką efektywność technik radioablacji przy akceptowalnym ryzyku powikłań. W niniejszym rozdziale podsumowano aktualne dane dotyczące wskaźników odpowiedzi na leczenie, kontroli miejscowej oraz zasad bezpiecznego planowania dozymetrycznego z uwzględnieniem tolerancji narządów krytycznych.

5.1. Skuteczność kliniczna i kontrola miejscowa

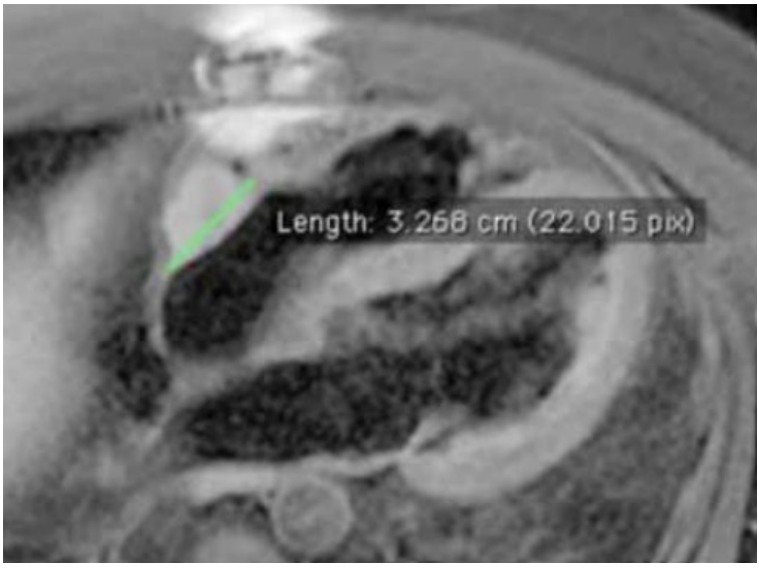
Dostępne w literaturze dane, choć niejednokrotnie opierają się na mniejszych lub zróżnicowanych grupach badawczych, konsekwentnie wskazują na bardzo wysoką skuteczność radioterapii stereotaktycznej w zakresie kontroli miejscowej.

Wskaźniki kontroli lokalnej po roku od zabiegu dla różnych lokalizacji w klatce piersiowej, w tym dla zmian w płucach i śródpiersiu, zazwyczaj znacznie przekraczają 80–90%. W obszernej analizie obejmującej 294 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca *(NSCLC, ang. Non-Small Cell Lung Cancer*) w I stadium zaawansowania oraz z guzami oligometastatycznymi leczonymi przy użyciu systemu CyberKnife, 2-letnie i 5-letnie prawdopodobieństwo kontroli lokalnej wyniosło odpowiednio 92,2% oraz 85,3% [22}. W innej grupie chorych na wczesnego NSCLC, u których ryzyko interwencji chirurgicznej było zbyt wysokie, odnotowano imponujący wskaźnik 3-letniej kontroli miejscowej rzędu 91% [23]. Badania dowodzą również, że precyzyjna optymalizacja dawki biologicznie efektywnej (zastosowanie BED10Gy > 112,5 Gy) pozwala osiągnąć znakomitą kontrolę miejscową, wynoszącą 93% w pierwszym roku od napromieniania [24]. Obiecujące rezultaty osiąga się także w leczeniu przerzutów do płuc za pomocą techniki SBRT z celowaną eskalacją dawki w centrum guza (tzw. central high dose) – w tym podejściu 2-letnia kontrola

miejscowa wyniosła aż 89,1% przy zachowaniu minimalnej toksyczności dla tkanek zdrowych [25].

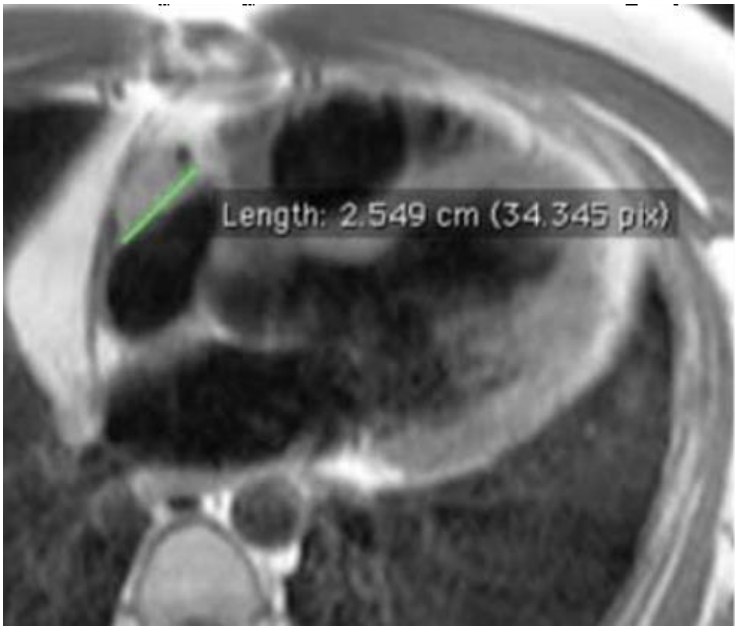
W przypadku naczyniakomięsaków serca zastosowanie SBRT (np. w schemacie 24 Gy w 3 frakcjach) pozwala na uzyskanie stabilizacji lub częściowej regresji guza, co zabezpiecza pacjenta przed miejscową progresją choroby na okres od 6 do 11 miesięcy [26]. Równie cenne efekty w postaci stabilizacji choroby obserwuje się u pacjentów z rzadkimi przerzutami (np. czerniaka) do osierdzia i mięśnia sercowego, co pozwala wdrożyć lub kontynuować leczenie systemowe [26].

Leczenie objawowe i SBRT w leczeniu paliatywnym guzów wewnątrzsercowych i naciekających osierdzie przyczynia się u większości pacjentów do efektywnego ustąpienia tak uciążliwych objawów, jak narastająca duszność czy ból dławicowy. Niezwykle innowacyjnym obszarem wykorzystania celowanej radioterapii w obrębie serca jest jednak stereotaktyczna radioablacja arytmii (*ang. stereotactic arrhythmia radioablation, STAR*) [28]. Znajduje ona udokumentowane zastosowanie w nieinwazyjnym leczeniu zagrażających życiu zaburzeń rytmu, w tym opornego na leczenie farmakologiczne i standardową ablację częstoskurczu komorowego [27]. Precyzyjne podanie ablacyjnej dawki promieniowania (najczęściej 25 Gy w pojedynczej frakcji)



Rycina 6. Badanie rezonansem magnetycznym serca (CMR) wykazało obecność litej, bogato unaczynionej zmiany z centralnym obszarem martwicy, trwale związanej ze ścianą boczną prawego przedsionka, o maksymalnym wymiarze wynoszącym około 3,2 cm [26].

na zmapowane wcześniej ognisko ektopowe prowadzi do drastycznego i nierzadko natychmiastowego ustąpienia epizodów tzw. burz arytmicznych [27]. W wielu opisanych przypadkach zabieg ten pozwolił zredukować wyładowania wszczepionego kardiowertera-defibrylatora niemal do zera, co w sposób radykalny przekłada się na wydłużenie przeżycia oraz poprawę jakości życia pacjentów, a przy tym niesie za sobą umiarkowane ryzyko powikłań [27].



Rycina 7. Obrazowanie typu „black blood" w projekcji czterojamowej uwidacznia regresję wolumetryczną zmiany poddanej leczeniu [26].

5.2. Toksyczność i Dozymetria

Zapewnienie optymalnego profilu bezpieczeństwa stanowi absolutnie kluczowy aspekt radioterapii celowanej na obszar serca i klatki piersiowej. Główne obawy klinicystów koncentrują się wokół ryzyka uszkodzenia krytycznych struktur wewnątrzsercowych, takich jak tętnice wieńcowe, układ zastawkowy oraz elementy układu bodźcotwórczo-przewodzącego [28]. W zakresie toksyczności ostrej i późnej wczesna tolerancja zabiegów radioablacji (np. STAR) jest w większości przypadków zadowalająca. Toksyczność ostra ma najczęściej charakter łagodny i obejmuje ogólne zmęczenie organizmu oraz przejściowe nudności [28]. Poważne zdarzenia niepożądane

(Grade 3 i wyższe) należą do rzadkości. W badaniach prospektywnych nad radioablacją arytmii (np. w badaniu ENCORE VT) u około 10,5% pacjentów obserwowano powikłania takie jak zaostrzenie niewydolności serca czy zapalenie osierdzia (w tym wysięk w worku osierdziowym). Pojawić może się również odczynowe popromienne zapalenie płuc o różnym stopniu nasilenia [27].

Doświadczenia z nowatorskimi zabiegami radioablacji pozwoliły na znacznie dokładniejsze określenie bezpiecznych limitów dawek dla tzw. substruktur serca.

Zabezpieczenie gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej (*LAD, ang. Left Anterior Descending artery*), odpowiadającej za ukrwienie znacznej części mięśnia sercowego, jest priorytetem, ponieważ zbyt wysoka dawka w tym obszarze znacząco zwiększa ryzyko niedokrwienia, przyspieszonej miażdżycy oraz incydentów wieńcowych [28]. Badania dowodzą, że parametry objętościowe, takie jak przyjęcie przez LAD dawki V15 ≥ 10% lub V30 ≥ 10%, są silnymi predyktorami wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) oraz zwiększonej śmiertelności całkowitej [28]. Wykazano również bezpośrednią korelację pomiędzy średnią i maksymalną dawką w LAD a ryzykiem ostrych incydentów wieńcowych [28].

Zastawki serca i układ bodźcotwórczy wykazują zależne od dawki ryzyko uszkodzeń popromiennych, które najczęściej postępują w czasie w wyniku przebudowy serca [28]. W literaturze przedmiotu opisywano m.in. przypadki późnej progresji niedomykalności zastawki mitralnej u pacjentów kilkanaście miesięcy po zabiegach STAR [27]. Ponadto optymalizacja dawki docierającej do węzła zatokowo-przedsionkowego (SAN) i przedsionkowo-komorowego (AVN) jest niezbędna dla uniknięcia jatrogennych zaburzeń przewodnictwa, a dawka maksymalna w obrębie SAN koreluje ze zwiększonym ryzykiem rozwoju migotania przedsionków [28].

W zakresie ochrony struktur krytycznych przyległych (OARs) szczególną uwagę poświęca się przełykowi, dla którego dawka maksymalna powinna być ściśle limitowana (np. Dmax < 27 Gy w schematach 3-frakcyjnych) [22,29]. Przekroczenie limitów tolerancji może prowadzić do popromiennego zapalenia przełyku lub powstania zagrażających życiu przetok (np. przełykowo-osierdziowych), zwłaszcza w przypadku stosowania agresywnej, ablacyjnej dawki docelowej.

Inwazyjna implantacja złotych znaczników tkankowych (opisana w rozdziale 3.3) niesie za sobą ryzyko specyficznych powikłań. Najczęstszym z nich jest odma opłucnowa (nierzadko wymagająca drenażu lub hospitalizacji - incydenty te stanowią ok. 5–8,6% powikłań przy implantacji przezskórnej) oraz krwawienia i krwioplucie [29,30]. Dodatkowo istnieje kliniczne ryzyko (szacowane na ok. 3,6%) migracji samego znacznika [30]. W literaturze udokumentowano przypadki przemieszczenia

się znaczników wprowadzonych do narządów klatki piersiowej drogą naczyń krwionośnych (np. przez żyły płucne) bezpośrednio do lewego przedsionka, a stamtąd do lewej komory serca [30]. Z tego względu kwalifikacja do implantacji wymaga dużej precyzji, zastosowania optymalnych systemów wprowadzających oraz opieki multidyscyplinarnego, wysoce wykwalifikowanego zespołu.

6. Podsumowanie

Podsumowując powyższe rozważania, nie ulega wątpliwości, że radioterapia stereotaktyczna z wykorzystaniem systemu CyberKnife stanowi jeden z najbardziej innowacyjnych kierunków rozwoju współczesnej onkologii kardiologicznej. Wykazano, że unikalny system Synchrony pozwolił na przełamanie barier technologicznych, które przez lata drastycznie ograniczały bezpieczne zastosowanie radioterapii bezpośrednio w obrębie struktur serca.

Analiza kliniczna wskazuje, że kluczową przewagą metody CyberKnife jest jej submilimetrowa precyzja oraz zdolność do adaptacji wiązki promieniowania w czasie rzeczywistym, co umożliwia podanie wysokiej, ablacyjnej dawki bezpośrednio do guza przy jednoczesnym zminimalizowaniu ekspozycji tkanek zdrowych. W kontekście nowotworów serca, zarówno pierwotnych, jak i wtórnych, system ten reprezentuje nowatorskie podejście, oferujące skuteczną alternatywę dla wysoce inwazyjnych interwencji kardiochirurgicznych. Jest to szczególnie istotne dla pacjentów zdyskwalifikowanych z leczenia chirurgicznego ze względu na zaawansowanie choroby lub liczne obciążenia internistyczne.

Mimo że chirurgia pozostaje złotym standardem w przypadku zmian resekcyjnych, nieinwazyjny charakter radioterapii stereotaktycznej otwiera nowe perspektywy terapeutyczne, umożliwiając zarówno podejmowanie prób leczenia radykalnego u chorych z ograniczonym procesem nowotworowym (np. w chorobie oligometastatycznej), jak i skuteczną kontrolę objawów w ramach procedur paliatywnych, zależnie od zaawansowania choroby podstawowej oraz stanu ogólnego pacjenta. Dalszy rozwój tej technologii oraz gromadzenie doświadczeń w ośrodkach klinicznych dają nadzieję na systematyczną poprawę rokowań i jakości życia pacjentów zmagających się z rzadkimi i niezwykle trudnymi w leczeniu nowotworami serca.

Referencje

[1] Sarjeant JM, Butany J, Cusimano RJ. Cancer of the heart: epidemiology and management of primary tumors and metastases. Am J Cardiovasc Drugs. 2003;3(6):407-421. doi:10.2165/00129784-200303060-00004

[2] Romanowska A, Lewicka E, Sławiński G, Jankowska H, Zaucha R. Case Report: Adjuvant Radiotherapy Can Be an Effective Treatment for Intimal Sarcoma of the Heart. Front Oncol. 2021;11:621289. Published 2021 Feb 26. doi:10.3389/fonc.2021.621289

[3] Jumeau R, Ozsahin M, Schwitter J, et al. Stereotactic Radiotherapy for the Management of Refractory Ventricular Tachycardia: Promise and Future Directions. Front Cardiovasc Med. 2020;7:108. Published 2020 Jun 25. doi:10.3389/fcvm.2020.00108

[4] Adler JR Jr, Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. Stereotact Funct Neurosurg. 1997;69(1-4 Pt 2):124-128. doi:10.1159/000099863

[5] Rahouma M, Mohsen H, Morsi M, et al. Prevalence, Diagnosis, and Treatment of Cardiac Tumors: A Narrative Review. J Clin Med. 2025;14(10):3392. Published 2025 May 13. doi:10.3390/jcm14103392

[6] Çobankent Aytekin E, Behzatoğlu K, Akçay A, et al. Primary Cardiac Tumors: Clinical Presentations and

[7] Pathological Features in a Multicenter Cohort. Diagnostics (Basel). 2025;15(15):1951. Published 2025 Aug 4. doi:10.3390/diagnostics15151951

[8] Goldberg AD, Blankstein R, Padera RF. Tumors metastatic to the heart. Circulation. 2013;128(16):1790-1794. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000790

[9] Chen X, Chen Y, Xiao F, et al. Survival and analysis of prognostic factors for primary malignant cardiac tumors based on the SEER database. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149(17):15687-15696. doi:10.1007/s00432-023-05351-4

[10] Belbachir M, Danthez N, Rotzinger D, et al. Case Report: Case of cardiac metastases from melanoma, treated by stereotactic radiotherapy, using a MICRA implant. Front Cardiovasc Med. 2025;12:1588106. Published 2025 Aug 15. doi:10.3389/fcvm.2025.1588106

[11] Ozhasoglu C, Saw CB, Chen H, et al. Synchrony--cyberknife respiratory compensation technology. Med Dosim. 2008;33(2):117-123. doi:10.1016/j.meddos.2008.02.004

[12] Hwang C, Kuzmin GA, Maher T, Aghdam N. Cardiac Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Refractory Ventricular Tachycardia Using Innovative Motion Tracking With Electroanatomical Mapping and CyberKnife Synchrony. Cureus. 2025;17(7):e87275. Published 2025 Jul 4. doi:10.7759/cureus.87275

[13] Miyachi T, Kamomae T, Kawabata F, et al. Effects of cardiac motion on dose distribution during stereotactic arrhythmia radioablation treatment: A simulation and phantom study. J Appl Clin Med Phys. 2025;26(5):e70021. doi:10.1002/acm2.70021

[14] Pepin EW, Wu H, Zhang Y, Lord B. Correlation and prediction uncertainties in the cyberknife synchrony respiratory tracking system. Med Phys. 2011;38(7):4036-4044. doi:10.1118/1.3596527

[15] Gao J, Zhang S, Han J, Yang J. Real-Time Adaptive Motion Management Using CyberKnife Synchrony™ for Lung Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT): A Case Report. Cureus. 2025;17(5):e83803. Published 2025 May 9. doi:10.7759/cureus.83803

[16] Soltys SG, Kalani MY, Cheshier SH, Szabo KA, Lo A, Chang SD. Stereotactic radiosurgery for a cardiac sarcoma: a case report. Technol Cancer Res Treat. 2008;7(5):363-368. doi:10.1177/153303460800700502

[17] Martin AG, Coltart DJ, Plowman PN. CyberKnife radiosurgery for an intracardiac metastasis. BMJ Case Rep. 2011;2011:bcr0720103197. Published 2011 Mar 3. doi:10.1136/bcr.07.2010.3197

[18] Sim AJ, Palm RF, DeLozier KB, et al. MR-guided stereotactic body radiation therapy for intracardiac and pericardial metastases. Clin Transl Radiat Oncol. 2020;25:102-106. Published 2020 Oct 31. doi:10.1016/j.ctro.2020.10.006

[19] Bonomo P, Livi L, Rampini A, et al. Stereotactic body radiotherapy for cardiac and paracardiac metastases: University of Florence experience. Radiol Med. 2013;118(6):1055-1065. doi:10.1007/s11547-013-0932-0

[20] Islam AKMM. Cardiac myxomas: A narrative review. World J Cardiol. 2022;14(4):206-219. doi:10.4330/wjc.v14.i4.206

[21] Samanidis G, Khoury M, Balanika M, Perrea DN. Current challenges in the diagnosis and treatment of cardiac myxoma. Kardiol Pol. 2020;78(4):269-277. doi:10.33963/KP.15254

[22] Raicea VC, Suciu H, Raicea AD, Macarie GC, Mezei T, Maier MS. Giant left atrial myxoma - literature review and case presentation. Rom J Morphol Embryol. 2021;62(2):361-368. doi:10.47162/RJME.62.2.02

[23] Oudin V, Salleron J, Marchesi V, Peiffert D, Khadige M, Faivre JC. CyberKnife® stereotactic radiation therapy for stage I lung cancer and pulmonary oligometastases: is fiducial implantation still relevant?—a cohort study. J Thorac Dis. 2023;15:4636-4647. doi:10.21037/jtd-22-1245.

[24] Chen VJ, Oermann E, Vahdat S, et al. CyberKnife with Tumor Tracking: An Effective Treatment for High-Risk Surgical Patients with Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. Front Oncol. 2012;2:9. Published 2012 Feb 1. doi:10.3389/fonc.2012.00009

[25] Janvary ZL, Jansen N, Baart V, et al. Clinical Outcomes of 130 Patients with Primary and Secondary Lung Tumors treated with Cyberknife Robotic Stereotactic Body Radiotherapy. Radiol Oncol. 2017;51(2):178-186. Published 2017 Apr 3. doi:10.1515/raon-2017-0015

[26] Hayashi K, Suzuki O, Shiomi H, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy Using CyberKnife for Stage I Non-small-cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. Anticancer Res. 2022;42(1):321-327. doi:10.21873/anticanres.15488

[27] Bonomo P, Cipressi S, Desideri I, et al. Stereotactic body radiotherapy with CyberKnife for cardiac malignancies. Tumori. 2015;101(3):294-297. doi:10.5301/tj.5000280

[28] Cozzi S, Bottoni N, Botti A, et al. The Use of Cardiac Stereotactic Radiation Therapy (SBRT) to Manage Ventricular Tachycardia: A Case Report, Review of the Literature and Technical Notes. J Pers Med. 2022;12(11):1783. Published 2022 Oct 28. doi:10.3390/jpm12111783

[29] Li X, Wu Y, Wang Q, Li B, Wang J. Radiation-induced cardiac substructure damage and dose constraints: a review. Radiat Oncol. 2025;20(1):94. Published 2025 Jun 5. doi:10.1186/s13014-025-02668-x

[30] Garcia S. Early results of CyberKnife image-guided robotic stereotactic radiosurgery for treatment of lung tumors. Comput Aided Surg. 2007. doi:10.3109/10929080701684754.

[31] Kord M, Kluge A, Kufeld M, et al. Risks and Benefits of Fiducial Marker Placement in Tumor Lesions for Robotic Radiosurgery: Technical Outcomes of 357 Implantations. Cancers (Basel). 2021;13(19):4838. Published 2021 Sep 28. doi:10.3390/cancers13194838

ZNACZENIE METODY PIPAC (CHEMIOTERAPII AEROZOLOWEJ POD CIŚNIENIEM DOOTRZEWNOWYM) W TERAPII PRZERZUTÓW DO OTRZEWNEJ, CZYLI NOWE MOŻLIWOŚCI LECZENIA PALIATYWNEGO

Patryk Mroczka[1], Gabriela Najdek[1], Justyna Zientek[1]
Klaudia Zinkowska[1] Julia Molenda[1]

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

Abstrakt: Nowotwory jamy brzusznej oraz miednicy w stopniu zaawansowanym tworzą przerzuty do sąsiednich, jak i odległym narządów, co utrudnia radykalne leczenia pacjentów. Główną metodą leczenia są ogólnoustrojowa chemioterapia lub radioterapia, które wykazują wiele skutków ubocznych u pacjentów. Metoda PIPAC (ang. *Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy*), czyli chemioterapia aerozolowa pod ciśnieniem dootrzewnowym jest przykładem nowego podejścia do leczenia przerzutów poprzez działanie chemią w sposób odizolowany i skoncentrowany na danej lokalizacji przerzutu, co obniża szkodliwe działanie chemii na całym organizmie. Metoda ta jest często ostatecznym wyborem i zaliczana jest do leczenia paliatywnego. Obecnie jest coraz częściej wybieraną metodą leczenia, również ze względu na poprawę stanu życia pacjenta. Dzięki temu liczba pacjentów leczonych metodą PIPAC stale rośnie. Niniejszy przegląd dotyczy skuteczności leczenia przerzutów nowotworów: żołądka, jajnika, jelita grubego, trzustki oraz dróg żółciowych. Schemat leczenia z wykorzystaniem metody PIPAC przyczynia się do poprawy jakości i wydłużenia życia pacjentów.

Słowa kluczowe: nowotwory otrzewnej, podawanie dootrzewnowe, aerozole

Abstract Advanced abdominal and pelvic cancers metastasize to both adjacent and distant organs, making it difficult to provide curative treatment for patients. The main treatment methods are systemic chemotherapy or radiation therapy, both of which cause numerous side effects in patients. The PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) method is an example of a new approach to treating metastases by delivering chemotherapy in an isolated and localized manner to the specific site of metastasis, thereby reducing the harmful effects of chemotherapy on the entire body. This method is often a last resort and is classified as palliative treatment. Currently, it is an increasingly popular treatment option, partly due to its ability to improve the patient's quality of life. As a result, the number of patients treated with PIPAC is steadily growing.This review focuses on the efficacy of treating metastases of cancers of the stomach, ovary, colon, pancreas, and bile ducts. The PIPAC treatment regimen contributes to improving the quality of life and prolonging the survival of patients.

Keywords: Peritoneal Neoplasms, Administration, Intraperitoneal, Aerosols

1. Wstęp

Tworzenie się przerzutów nowotworów to proces rozsiewu komórek nowotworowych drogą krwi oraz limfy do innych narządów, gdzie ulegają one proliferacji, prowadząc do powstawania wtórnych ognisk nowotworowych. W konsekwencji dochodzi do progresji choroby oraz pogorszenia rokowania i komfortu życia pacjenta.

Otrzewna stanowi jedno z częstszych miejsc tworzenia się przerzutów nowotworów wywodzących się z narządów jamy brzusznej i miednicy, takich jak rak żołądka, jelita grubego czy jajnika. Według statystyk rak żołądka należy do najczęściej występujących nowotworów na świecie i jednocześnie charakteryzuje się niekorzystnym rokowaniem. W momencie rozpoznania przerzuty do otrzewnej stwierdza się u około 10–21% chorych, a sama otrzewna stanowi jedno z głównych miejsc rozsiewu tego nowotworu, co istotnie wpływa na skrócenie przeżycia [1]. Z kolei rak jajnika jest jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu nowotworów u kobiet. W około 80% przypadków dochodzi do zajęcia otrzewnej, a choroba najczęściej rozpoznawana jest w zaawansowanym stadium klinicznym, co znacząco ogranicza możliwości skutecznego leczenia [2].

Zajęcie otrzewnej stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne ze względu na powikłania wynikające zarówno z choroby pierwotnej, jak i z obecności zmian przerzutowych do otrzewnej [3]. Do najczęstszych objawów należą wodobrzusze, zrosty jelitowe oraz narastające masy nowotworowe, które mogą prowadzić do niedrożności przewodu pokarmowego, a w konsekwencji stanowić zagrożenie życia pacjenta.

Istotnym problemem pozostaje również diagnostyka nowotworów pierwotnych, które często przez długi czas przebiegają bezobjawowo. Sprzyja to ich progresji oraz szerzeniu się do innych lokalizacji. W efekcie wielu pacjentów diagnozowanych jest dopiero w stadium zaawansowanym, z obecnymi już przerzutami, co istotnie pogarsza rokowanie.

Jedną z podstawowych metod leczenia jest chemioterapia systemowa, której skuteczność w przypadku przerzutów do otrzewnej jest ograniczona. Wynika to między innymi z obecności bariery krew–otrzewna, która utrudnia przenikanie leku do ognisk nowotworowych i często wymusza stosowanie wyższych dawek. Dodatkowym czynnikiem ograniczającym efektywność terapii jest upośledzony przepływ krwi w obrębie zmian nowotworowych [1]. Tradycyjne podejście terapeutyczne obejmuje połączenie leczenia operacyjnego z chemioterapią, jednak nie zawsze przynosi ono satysfakcjonujące efekty kliniczne, głównie z powodu trudności w osiągnięciu odpowiednich stężeń terapeutycznych leków w zmienionych chorobowo tkankach.

Samo zajęcie otrzewnej, nawet przy braku przerzutów w innych lokalizacjach, istotnie skraca czas przeżycia. W przypadku braku leczenia mediana przeżycia wynosi około 2,8 miesiąca [4].

Rozwiązaniem problemu ograniczonej penetracji chemioterapii jest zastosowanie innowacyjnej metody PIPAC, która umożliwia skuteczniejsze dostarczanie leku do tkanek. Jest to nowatorskie podejście do leczenia wykorzystujące dostęp laparoskopowy do zmian nowotworowych i podanie cytostatyków pod wysokim ciśnieniem bezpośrednio w rejon przerzutu. Metoda PIPAC została wprowadzona w 2011 roku [5], dzięki czemu chemioterapia w niektórych typach nowotworów ograniczyła się tylko do wybranych rejonów i nie ma tak negatywnego wpływu ogólnoustrojowego na organizm [6].

2. Innowacyjna technika operacyjna PIPAC

Najnowsze badania, oparte na zaawansowanej analizie technicznej, wykazały, że dysza PIPAC stanowi układ jednoskładnikowy generujący polidyspersyjny aerozol o medianowej średnicy kropli wynoszącej 27,0 μm. Krople te są wprowadzane do jamy brzusznej z prędkością około 60 km/h, przy czym około 98% objętości aerozolu chemioterapeutycznego ulega bezpośredniemu osadzeniu na powierzchni otrzewnej w postaci cienkiej warstwy cieczy. Jedynie niewielka frakcja najmniejszych cząstek (poniżej 1,3 μm), stanowiąca około 2% objętości, ulega równomiernemu rozproszeniu w całej jamie brzusznej [7].

Dystrybucja leku oraz głębokość jego penetracji do tkanek zależą od lokalizacji wprowadzenia dyszy oraz odległości między jej końcówką a powierzchnią otrzewnej. Istotnym aspektem jest również występowanie faz inicjacji i zakończenia generowania aerozolu, trwających po około 10 sekund, podczas których lek nie jest podawany w optymalnej formie aerozolowej, lecz w postaci cieczy. W konsekwencji skuteczność i bezpieczeństwo terapii PIPAC determinują takie czynniki, jak precyzyjne umiejscowienie dyszy, odpowiednia odległość rozpylania, właściwa sekwencja podawania leków, kontrola parametrów technicznych oraz uzyskanie prawidłowego kąta stożka aerozolu [7].

Procedura PIPAC wykonywana jest laparoskopowo w znieczuleniu ogólnym. W pierwszym etapie wytwarzane jest kapnoperitoneum o ciśnieniu 12 mmHg poprzez niewielkie nacięcie powłok brzusznych. Następnie wprowadzany jest trokar o średnicy 12 mm z torem wizyjnym, a pod kontrolą wzroku instalowany jest drugi trokar o średnicy 5 mm. W przypadku obecności wodobrzusza płyn jest odsysany, a jego objętość podlega ocenie [8].

Dostępność jamy brzusznej klasyfikowana jest jako możliwa lub niemożliwa, a wskaźnik PCI (ang. *Peritoneal Cancer Index*) określany jest zgodnie z metodą Sugarbakera. Dodatkowo oceniany jest stopień zrostów. W miarę możliwości pobierane są standaryzowane biopsje otrzewnej z różnych lokalizacji, które następnie poddawane są analizie histopatologicznej [9].

W trakcie właściwego etapu zabiegu do trokaru wprowadzana jest mikropompa połączona z pompą iniekcyjną. Po przygotowaniu aparatury personel opuszcza salę operacyjną, a podawanie leku odbywa się zdalnie, pod stałą kontrolą. Chemioterapia aplikowana jest pod wysokim ciśnieniem (do 200 psi) przy niskim przepływie, a następnie rozpylana w jamie brzusznej. Po około 30 minutach aerozol usuwany jest w systemie zamkniętym, a następnie usuwane są narzędzia i kontrolowane miejsce wkłucia. Na zakończenie zszywane są powłoki brzuszne, bez zakładania drenażu. W części badań procedura realizowana była według standardowego schematu laparoskopowego, z użyciem dwóch trokarów, oceną wskaźnika PCI oraz pobraniem biopsji. Nebulizator, połączony z wysokociśnieniowym wstrzykiwaczem, umożliwiał podanie sprężonego aerozolu zawierającego leki przy przepływie około 30 ml/min i ciśnieniu do 200 psi. Cały proces był monitorowany zdalnie w celu minimalizacji narażenia personelu, a aerozol utrzymywano w jamie brzusznej przez 30 minut w temperaturze około 37°C [7].

3. Łączenie metody PIPAC z cisplatyną i doksorubicyną

Metoda PIPAC w skojarzeniu z chemioterapią systemową, określane jako leczenie dwukierunkowe, opiera się na komplementarnym działaniu obu metod terapeutycznych. Chemioterapia systemowa oddziałuje przede wszystkim na krążące komórki nowotworowe oraz przerzuty odległe, jednak jej skuteczność w obrębie jamy otrzewnej jest ograniczona. Z kolei procedura PIPAC umożliwia uzyskanie wysokich miejscowych stężeń leku w obrębie otrzewnej, nie wykazując działania ogólnoustrojowego.

Połączenie obu strategii ma na celu optymalizację kontroli onkologicznej poprzez jednoczesne oddziaływanie na chorobę zarówno w ujęciu miejscowym, jak i systemowym. Warto podkreślić, że koncepcja leczenia dwukierunkowego nie jest nowa, gdyż jej podstawy wywodzą się z wcześniejszych metod łączących chemioterapię systemową i dootrzewnową, takich jak HIPEC, czyli hipertermiczna chemioterapia dootrzewnowa (ang. *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*) czy techniki podawania leków przez cewnik, szczególnie stosowane w leczeniu raka jajnika i raka żołądka [3,10].

Na tym tle procedura PIPAC wyróżnia się małoinwazyjnością oraz możliwością wielokrotnego stosowania, co umożliwia prowadzenie leczenia sekwencyjnego z jednoczesnym monitorowaniem odpowiedzi na terapię oraz jej tolerancji przez pacjenta.

4. Optymalny schemat farmakologiczny metody PIPAC

Początkowo testowanymi lekami w terapii PIPAC były oksaliplatyna oraz kombinacja cisplatyny i doksorubicyny. Chemioterapeutyki te zostały wybrane na podstawie wcześniejszych doświadczeń z HIPEC, ze względu na dobrą tolerancję systemową, synergistyczne działanie z ciepłem oraz brak specyficzności cyklu komórkowego [11]. Badania eskalacji dawki w PIPAC obejmowały cisplatynę, doksorubicynę oraz oksaliplatynę, jednak w większości badań klinicznych stosowane dawki pozostają nadal arbitralne.

Odnotowano, że metoda PIPAC z oksaliplatyną wiąże się z większym nasileniem bólu w porównaniu z cisplatyną i doksorubicyną. W badaniu obejmującym 41 pacjentów leczenie ambulatoryjne przeprowadzono odpowiednio u 28% i 80% chorych podczas pierwszego i trzeciego zabiegu PIPAC dla cisplatyny i doksorubicyny, w porównaniu z 11% i 20% dla oksaliplatyny [12]. Nie odnotowano ponownych przyjęć po zabiegach ambulatoryjnych, jednak stosowanie opioidów pooperacyjnych było częstsze w grupie leczonej oksaliplatyną. Inne badania wykazały, że ból po

procedurze PIPAC osiąga największe nasilenie w ciągu pierwszych 32 godzin, przy czym oksaliplatyna częściej wiąże się z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w porównaniu z pozostałymi lekami. Rzadkim, lecz istotnym działaniem niepożądanym oksaliplatyny jest ciężkie stwardnienie otrzewnej, prowadzące do bólu brzucha, zaparć lub niedrożności jelit [13,14].

W kontekście wyników badań takich jak PRODIGE 7 przeprowadzonych przez J Franko i wsp., które podważyły skuteczność oksaliplatyny w HIPEC w leczeniu przerzutów raka jelita grubego, wzrosło zainteresowanie innymi chemioterapeutykami [15]. Mitomycyna C, inhibitor transkrypcji powodujący sieciowanie DNA, wykazuje korzystne efekty w HIPEC u pacjentów z rakiem jelita grubego, poprawiając kontrolę lokoregionalną, czyli opanowując nowotwór w miejscu jego pierwotnego występowania. Pomimo ograniczonych danych z badań *in vitro*, metoda PIPAC z mitomycyną C była stosowana u niewielkiej liczby pacjentów i pozostaje przedmiotem trwających badań klinicznych [16].

Taksany, takie jak paklitaksel i docetaksel, również zostały zidentyfikowane jako potencjalne leki do zastosowania w metodzie PIPAC. W jednym badaniu monoterapia paklitakselem lub terapia skojarzona z docetakselem u pacjentów z przerzutami otrzewnowymi nowotworów przewodu pokarmowego lub ginekologicznych skutkowała wysokim odsetkiem konwersji do CRS/HIPEC (19%) (ang. CRS, *Cytoreductive Surgery*), mimo średniego wskaźnika PCI wynoszącego 24. W grupie 31 pacjentów z wodobrzuszem redukcję jego objętości obserwowano u 11 chorych (35,4%) [17].

Pomimo prawdopodobnie niższych dawek oksaliplatyny, cisplatyny i doksorubicyny niż pierwotnie raportowano, częstość poważnych powikłań była niska (12,7%) [7], a zgonów nie odnotowano. Obecnie trwają badania fazy I nad zastosowaniem paklitakselu związanego z albuminą, irynotekanu oraz nowych immunoterapii w PIPAC, przy czym większość badań prowadzona jest poza Europą.

5. Skuteczność leczenia metodą PIPAC

Jednym z kluczowych parametrów oceny skuteczności metody PIPAC jest odpowiedź histologiczna. W analizie obejmującej 11 badań i 196 pacjentów wykazano skumulowany odsetek odpowiedzi histologicznej na poziomie 66,3% (95% CI: 59,1–73,1), przy braku istotnej heterogeniczności wyników (I^2 = 0%). Wyniki te są zgodne z innymi analizami, w których odsetek odpowiedzi patologicznej mieścił się w zakresie 62–68%. W badaniach uwzględniających różne typy nowotworów odpowiedź histologiczna była zróżnicowana i wynosiła około 65% dla raka jelita

grubego, 69% dla raka żołądka oraz ponad 70% dla nowotworów ginekologicznych i hepatopankreatobiliarnych. W pojedynczych badaniach klinicznych odnotowano odpowiedź histologiczną u około 50% pacjentów [1].

Wpływ terapii PIPAC na objawy kliniczne, takie jak wodobrzusze, jest mniej wyraźny. W czterech analizowanych badaniach redukcję wodobrzusza obserwowano jedynie u 13,1% pacjentów (95% CI: 7,0–20,7), co wskazuje na ograniczoną skuteczność tej metody w kontroli tego objawu [6].

Istotnym aspektem klinicznym pozostaje możliwość konwersji choroby do postaci operacyjnej. W sześciu badaniach obejmujących 306 pacjentów odsetek chorych, którzy po zastosowaniu zabiegu PIPAC zostali zakwalifikowani do leczenia chirurgicznego, wyniósł 7,8%. Podobne wyniki uzyskano w szerszych analizach, gdzie około 7,6% pacjentów poddanych zabiegowi PIPAC mogło zostać następnie zakwalifikowanych do cytoredukcyjnej chirurgii w połączeniu z hipertermiczną chemioterapią dootrzewnową. Należy podkreślić, że konwersja ta dotyczyła najczęściej pacjentów po co najmniej dwóch lub trzech cyklach leczenia [17].

Przeżycie całkowite pacjentów poddanych terapii PIPAC pozostaje zróżnicowane. Mediana całkowitego przeżycia w analizowanych badaniach wynosiła od 6,0 do 15,4 miesiąca. W analizie metodą Kaplana-Meiera mediana przeżycia od momentu rozpoznania przerzutów do otrzewnej wynosiła 12,5 miesiąca, natomiast od pierwszego zabiegu PIPAC około 5 miesięcy. Wskaźniki przeżycia po 6 miesiącach wahały się od 55,6% do 100%, po 12 miesiącach od 0% do 73,5%, a po 18 miesiącach od 0% do 55,7%. Dwuletnie przeżycie było rzadko raportowane i maksymalnie wynosiło około 39%. Tak szeroki zakres wyników wskazuje na znaczną heterogeniczność populacji pacjentów oraz stopnia zaawansowania choroby [5].

Liczba wykonanych cykli PIPAC ma istotny wpływ na skuteczność leczenia. Analiza obejmująca 299 pacjentów wykazała, że chorzy poddani trzem lub większej liczbie zabiegów osiągali istotnie wyższy odsetek całkowitej lub dużej regresji histologicznej (RR = 1,77; 95% CI: 1,08–2,90; p = 0,023). Jednocześnie nie wykazano istotnego wpływu takich czynników jak wskaźnik PCI ≥ 12, objętość wodobrzusza, wcześniejsza chemioterapia systemowa czy stan ogólny pacjenta oceniany według ECOG [6].

Analiza heterogeniczności wyników wskazuje, że w przypadku kluczowych parametrów, takich jak odpowiedź histologiczna, redukcja wodobrzusza czy konwersja do resekcyjności, wyniki badań są spójne ($I^2 = 0\%$). Natomiast inne parametry, takie jak odpowiedź radiologiczna (średnio około 15%) czy zmiany wskaźnika PCI, charakteryzują się dużą zmiennością między badaniami [3].

Technika PIPAC jak każda inna metoda ma swoje ograniczenia, a na skuteczność i wynik końcowy leczenia duże znaczenie odgrywa ciągłość terapii.

Najczęściej zgłaszane przyczyny przerwania leczenia po pierwszym zabiegu PIPAC to pogorszenie stanu klinicznego, takie jak niedrożność jelit, osłabienie lub wodobrzusze. Postęp choroby był najczęstszym powodem przerwania leczenia po drugim i trzecim zabiegu PIPAC. Natomiast powikłania pooperacyjne PIPAC stanowią rzadką przyczynę przerywania cykli PIPAC [3].

W zakresie oceny powikłań pooperacyjnych i toksyczności w badaniach użyta została skala CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Event*s).

Według której łączny odsetek toksyczności 3. stopnia w skali CTCAE, obliczony na podstawie całkowitej liczby przypadków PIPAC, wyniósł 6%, a 4. stopnia – 0,9%. Wyniki te dotyczyły 89 pacjentów z rakiem jajnika [18].

Ta przedstawiona innowacyjna technika stanowi obiecującą metodę leczenia paliatywnego u pacjentów z przerzutami do otrzewnej, zapewniając stosunkowo wysoki odsetek odpowiedzi histologicznej przy ograniczonym wpływie na objawy kliniczne oraz niewielkim odsetku konwersji do leczenia radykalnego. Największe korzyści obserwuje się u pacjentów, którzy mogą zostać poddani wielokrotnym cyklom terapii.

6. Podsumowanie

Przerzuty do otrzewnej nadal stanowią poważny i istotny dla pacjenta i lekarza problem kliniczny, który pogarsza rokowanie oraz znacząco obniża jakość życia pacjentów. Ograniczona skuteczność klasycznej chemioterapii systemowej, sprawia, że poszukiwane są przez badaczy nowe, bardziej efektywne metody leczenia miejscowego. Technika PIPAC umożliwia podawanie cytostatyków bezpośrednio do jamy otrzewnej w postaci aerozolu pod ciśnieniem. Takie podejście pozwala na uzyskanie wyższych stężeń leku w obrębie zmian nowotworowych przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności ogólnoustrojowej. Dzięki swojej małoinwazyjności oraz możliwości powtarzania zabiegów PIPAC, znajduje zastosowanie zwłaszcza w leczeniu paliatywnym pacjentów z zaawansowaną chorobą. Aktualne wyniki badań wskazują na stosunkowo wysoki odsetek odpowiedzi histologicznej oraz dobrą tolerancję leczenia. Należy również podkreślić, że skuteczność terapii zależy od wielu czynników, w tym liczby przeprowadzonych cykli PIPAC oraz ogólnego stanu pacjenta. Metoda ta, jak każda inna ma swoje ograniczenia, jednak badania pokazują, że jej skuteczność jest stosunkowo wysoka, a korzyści dla pacjenta mogą być duże. Ostatecznie jednak należy pamiętać, że w przypadku pacjentów paliatywnych cele terapeutyczne są inne niż

u pacjentów niepaliatywnych- nawet niewielkie efekty leczenia mogą stanowić znaczącą korzyść, mimo że w innych grupach chorych byłyby oceniane jako niewystarczające. Decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane indywidualnie, z uwzględnieniem bilansu korzyści i ryzyka planowanej terapii u każdego pacjenta onkologicznego. Mimo obiecujących rezultatów, metoda PIPAC nadal wymaga dalszych badań klinicznych, które pozwolą na jednoznaczne określenie jej miejsca w standardach leczenia oraz optymalnych schematów terapeutycznych. Obecnie stanowi wartościowe uzupełnienie dostępnych metod, szczególnie u chorych z ograniczonymi możliwościami leczenia radykalnego.

Referencje

[1] Chen R, Yang Z, Li R, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in advanced gastric cancer with peritoneal metastases: a comprehensive meta-analysis of feasibility, efficacy, and safety. Gastroenterol Rep (Oxf). 2025;13:goaf040. Published 2025 Jun 15. doi:10.1093/gastro/goaf040

[2] Cortés-Guiral D, Kranenburg O, Sgarbura O, et al. PIPAC Pharmacologic and Clinical Data. J Surg Oncol. 2024;130(6):1337-1348. doi:10.1002/jso.27900

[3] Robella M, Vitturini M, Di Giorgio A, et al. Advances in Bidirectional Therapy for Peritoneal Metastases: A Systematic Review of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) Combined with Systemic Chemotherapy. Cancers (Basel). 2025;17(15):2580. Published 2025 Aug 6. doi:10.3390/cancers17152580

[4] Case A, Prosser S, Peters CJ, Adams R, Gwynne S; PIPAC UK Collaborative. Pressurised intraperitoneal aerosolised chemotherapy (PIPAC) for gastric cancer with peritoneal metastases: A systematic review by the PIPAC UK collaborative. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;180:103846. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103846

[5] Nadiradze, G., Giger-Pabst, U., Zieren, J., Strumberg, D., Solass, W. i Reymond, MA (2016). Chemioterapia aerozolowa dootrzewnowa pod ciśnieniem (PIPAC) z małą dawką cisplatyny i doksorubicyny w leczeniu przerzutów żołądka do otrzewnej. Journal of Gastrointestinal Surgery , 20 (2), 367-373.

[6] Ramalho-Vasconcelos F, Gomes R, Bouça-Machado R, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in the Treatment of Gastric Cancer: Feasibility, Efficacy and Safety-A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2024;13(11):3320. Published 2024 Jun 4. doi:10.3390/jcm13113320

[7] Giger-Pabst U, Tempfer CB. How to Perform Safe and Technically Optimized Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): Experience After a Consecutive Series of 1200 Procedures. J Gastrointest Surg. 2018;22(12):2187-2193. doi:10.1007/s11605-018-3916-5

[8] Daniel SK, Sun BJ, Lee B. PIPAC for Gastrointestinal Malignancies. J Clin Med. 2023;12(21):6799. Published 2023 Oct 27. doi:10.3390/jcm12216799

[9] Burke E, Harkins P, Fenn S, et al. Pressurised intraperitoneal aerosolised chemotherapy (PIPAC) for peritoneal malignancy, a systematic review of its occupational safety. Eur J Surg Oncol. 2025;51(10):110312. doi:10.1016/j.ejso.2025.110312

[10] Sullivan KM, Dellinger TH, Raoof M. ASO Author Reflections: PIPAC Oxaliplatin in Refractory Colorectal or Appendiceal Carcinomatosis: Encouraging Results from a Phase 1 Clinical Trial. Ann Surg Oncol. 2023;30(12):7860-7861. doi:10.1245/s10434-023-14067-1

[11] Esquis, P., Consolo, D., Magnin, G., Pointaire, P., Moretto, P., Ynsa, M. D., ... & Chauffert, B. (2006). High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. Annals of surgery, 244(1), 106-112.

[12] Graversen, M., Lundell, L., Fristrup, C., Pfeiffer, P., & Mortensen, M. B. (2018). Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) as an outpatient procedure. Pleura and Peritoneum, 3(4), 20180128.

[13] Graversen M, Detlefsen S, Pfeiffer P, Lundell L, Mortensen MB. Severe peritoneal sclerosis after repeated pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC OX): report of two cases and literature survey. Clin Exp Metastasis. 2018;35(3):103-108. doi:10.1007/s10585-018-9895-9

[14] Tidadini F, Abba J, Quesada JL, et al. Assessment of postoperative pain after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the treatment of peritoneal metastasis. Int J Colorectal Dis. 2022;37(7):1709-1717. doi:10.1007/s00384-022-04182-y

[15] Franko, J., Shi, Q., Goldman, C. D., Pockaj, B. A., Nelson, G. D., Goldberg, R. M., ... & Sargent, D. J. (2012). Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. Journal of Clinical Oncology, 30(3), 263-267.

[16] Schubert, J., Khosrawipour, V., Chaudhry, H., Arafkas, M., Knoefel, W. T., Pigazzi, A., & Khosrawipour, T. (2019). Comparing the cytotoxicity of taurolidine, mitomycin C, and oxaliplatin on the proliferation of in vitro colon carcinoma cells following pressurized intra-peritoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). World Journal of Surgical Oncology, 17(1), 93.

[17] Mehta S, Kammar P, Patel A, et al. Feasibility and Safety of Taxane-PIPAC in Patients with Peritoneal Malignancies-a Retrospective Bi-institutional Study. Indian J Surg Oncol. Published online September 7, 2022. doi:10.1007/s13193-022-01641-4

[18] Di Giorgio A, Macrì A, Ferracci F, et al. 10 Years of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2023;15(4):1125. Published 2023 Feb 9. doi:10.3390/cancers15041125

[19] Taliento C, Restaino S, Scutiero G, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in patients with ovarian cancer: A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2023;49(12):107250. doi:10.1016/j.ejso.2023.107250

ZASTOSOWANIE TERAPII A-PRRT W LECZENIU ONKOLOGICZNYM ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM GUZÓW NEUROENDOKRYNNYCH

Anna Häcker[1], Klaudia Zinkowska[2], Justyna Zientek[2], Gabriela Najdek[2], Patryk Mroczka[2]

1. Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Akademia Kultury Społecznej i Medialnej w Toruniu

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

Abstrakt: Peptydowa terapia radionuklidowa (PRRT) stanowi istotny element leczenia dobrze zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych, umożliwiając selektywne dostarczanie promieniowania do komórek nowotworowych. Najnowsze zastosowania PRRT obejmują analogi somatostatyny znakowane emiterami promieniowania alfa (α-PRRT), które stanowią obiecującą strategię leczenia zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych, szczególnie u pacjentów opornych na standardową terapię β-PRRT. Dotychczasowe badania kliniczne z zastosowaniem radiofarmaceutyków, takich jak ^{225}Ac-DOTATATE czy ^{213}Bi-DOTATOC, wykazują wysokie wskaźniki kontroli choroby oraz dobrą tolerancję leczenia. Pomimo uzyskanych dotychczas wyników prezentujących wysoką skuteczność biologiczną i korzystny profil tolerancji, terapia z wykorzystaniem cząstek alfa wymaga dalszych badań w celu potwierdzenia jej długoterminowych efektów klinicznych. Niezbędne są również duże, randomizowane badania III fazy, które pozwolą określić jej miejsce w standardowych schematach leczenia.

Słowa kluczowe: emitory alfa, emitory beta, nowotwory neuroendokrynne, terapia radionuklidowa, receptory somatostatynowe

Abstract: Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is an important component in the treatment of well-differentiated neuroendocrine tumors, enabling the selective delivery of radiation to malignant cells. The latest applications of PRRT include somatostatin analogues labelled with alpha-emitting radionuclides (α-PRRT), which represent a promising therapeutic strategy for advanced neuroendocrine tumors, particularly in patients refractory to standard β-PRRT. Current clinical studies using radiopharmaceuticals such as ^{225}Ac-DOTATATE and ^{213}Bi-DOTATOC demonstrate high disease control rates and good treatment tolerability. Despite the available evidence indicating high biological efficacy and a favourable toxicity profile, α-PRRT requires further investigation to confirm its long-term clinical outcomes. Large, randomized phase III trials are also necessary to define its role within standard treatment protocols.

Keywords: alpha emitters, beta emitters, neuroendocrine tumors, peptide receptor radionuclide therapy, somatostatin receptors,

1. Wprowadzenie

Dobrze zróżnicowane nowotwory neuroendokrynne (ang. *neuroendocrine tumors,* NET), należące do szerszej grupy nowotworów neuroendokrynnych (ang. *neuroendrocrine neoplasms*, NEN) stanowią heterogenną grupę rzadkich nowotworów wywodzących się z komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego. W około 70% przypadków, są zlokalizowane w trzustce i przewodzie pokarmowym (GEP-NEN). W ostatnich dekadach obserwuje się rosnącą liczbę zachorowań, po części związaną z większą świadomością oraz lepszą dostępnością metod diagnostycznych [1,2]. Pomimo tego rozpoznanie nadal pozostaje trudne i często następuje w zaawansowanym stadium choroby, co wynika z powolnego wzrostu oraz bezobjawowego przebiegu procesu nowotworowego we wczesnych fazach [3]. Pomimo wieloletnich badań leczenie NEN nadal stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne, co wiąże się z koniecznością stosowania wielodyscyplinarnego podejścia oraz poszukiwania nowych strategii leczenia. Od momentu wprowadzenia długo działających analogów somatostatyny (ang. *somatostatin analogues*, SSA) terapia ta stała się podstawą leczenia NET wykorzystując typową cechę tych guzów - nadekspresję receptorów somatostatynowych. Początkowo SSA stosowane były głównie w leczeniu objawowym czynnych (wydzielających hormony) NET, w tym zespołu rakowiaka, którego najpoważniejszym powikłaniem jest rakowiakowa choroba serca (CHD), prowadząca do uszkodzenia zastawek serca [4]. Zastosowanie tej terapii umożliwia kontrolę nadmiernego wydzielania hormonów przez komórki nowotworowe oraz związanych z tym objawów klinicznych. W kolejnych latach wykazano również działanie antyproliferacyjne SSA,

co stanowiło podstawę do ich zastosowania u pacjentów z nieczynnymi NET [5].

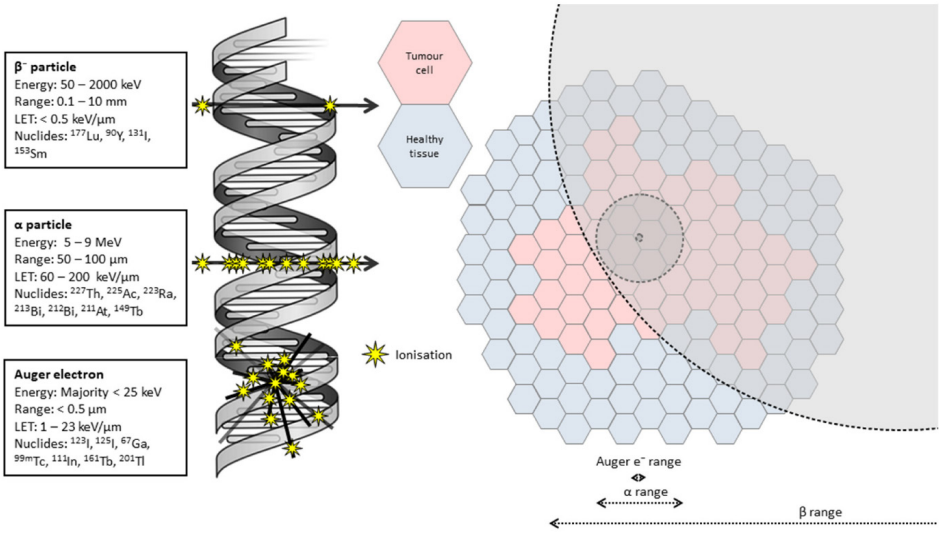
Przełomem w leczeniu dobrze zróżnicowanych guzów neuroendokrynnych było wprowadzenie w latach 90. XX wieku peptydowej terapii radionuklidowej (ang. *peptide receptor radionuclide therapy,* PRRT), wykorzystującej analogi somatostatyny znakowane radionuklidami. Terapia ta umożliwia selektywne dostarczenie cytotoksycznej dawki promieniowania bezpośrednio do komórek nowotworowych wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych. Pierwsze zastosowanie PRRT z wykorzystaniem ^{111}In-DTPA-oktreotydu, emitującego promieniowanie gamma, wykazywało ograniczony efekt terapeutyczny. Dopiero wprowadzenie emiterów beta, takich jak ^{90}Y, a następnie ^{177}Lu, sprzężonych z analogami somatostatyny za pomocą chelatora DOTA, znacząco poprawiło kontrolę NET oraz wydłużyło przeżycie wolne od progresji u pacjentów z rozsianą chorobą nowotworową [6]. Istotne znaczenie dla ugruntowania PRRT jako standardu leczenia NET miały opublikowane w 2017 roku wyniki badania NETTER-1- pierwszego randomizowanego badania III fazy, które wykazały wyższość ^{177}Lu-DOTATATE nad wysokodawkową terapią analogami somatostatyny (oktreotyd LAR) u pacjentów z progresywnymi guzami neuroendokrynnymi jelita cienkiego [7].

Istotnym ograniczeniem terapii radionuklidowej z użyciem emiterów promieniowania beta, wynikającym z dużego zasięgu działania cząstek β w tkankach, jest jednak nefrotoksyczność oraz późne powikłania hematologiczne, takie jak mielodysplazja czy przewlekła cytopenia. Dodatkowym ograniczeniem terapii ^{177}Lu-DOTATATE jest fakt, że prowadzi ona jedynie do kontroli choroby i złagodzenia objawów, jednak rzadko ma charakter radykalny, a do progresji u większości pacjentów dochodzi w ciągu 2–3 lat od rozpoczęcia leczenia. Z tego powodu trwające badania nad terapią PRRT z użyciem cząstek alfa wzbudzają duże zainteresowanie i stwarzają obiecujące możliwości terapeutyczne, szczególnie w leczeniu guzów opornych na klasyczne standardy leczenia z wykorzystaniem emiterów beta [10-13].

2. Mechanizm działania alfa–PRRT

Mechanizm działania α-PRRT opiera się na wiązaniu znakowanych radioligandami analogów somatostatyny z receptorami somatostatynowymi (SSTR), które ulegają nadekspresji na powierzchni komórek nowotworów neuroendokrynnych. Po związaniu z receptorem kompleks ligand-receptor ulega internalizacji, dzięki czemu możliwe jest dostarczenie radionuklidu bezpośrednio do wnętrza komórki nowotworowej. Wysoka selektywność działania cząsteczek alfa w tkankach wynika z ich krótkiego zasięgu (50–100 μm), jak i wysokiemu liniowemu transferowi energii

(LET), który prowadzi do powstania gęstych ścieżek jonizacji wzdłuż ich toru działania w tkance. Oddziaływanie z DNA komórek nowotworowych skutkuje powstawaniem złożonych, trudnych do naprawy uszkodzeń DNA, w tym przede wszystkim pęknięć dwuniciowych DNA (DSB), które w większości przypadków przekraczają zdolności naprawcze komórki i prowadzą do śmierci komórki, głównie na drodze apoptozy. W porównaniu do emiterów beta, promieniowanie alfa charakteryzuje się większą skutecznością biologiczną, wynikającą z wyższej gęstości jonizacji oraz nieodwracalności uszkodzeń DNA, przy jednocześnie większej selektywności działania wynikającej z bardzo krótkiego zasięgu cząstek w tkankach. Również elektrony Augera wykazują także wysoki LET, mają jednak jeszcze krótszy zasięg, ograniczony do obszaru obejmującego ułamek średnicy komórki. Cząstki α mają natomiast zasięg wystarczający do wywołania lokalnego efektu cross-fire, umożliwiającego oddziaływanie również na sąsiednie komórki nowotworowe nieposiadające receptorów, przy jednoczesnym ograniczeniu napromienienia zdrowych tkanek poza mikrośrodowiskiem guza [8,9].



Rycina 1. Mechanizm działania α-PRRT oraz porównanie zasięgu i gęstości jonizacji promieniowania cząsteczek α, β oraz elektronów Augera [8].

3. Skuteczność terapii alfa-PRRT w onkologii

Za pierwszy radiofarmaceutyk stosowany klinicznie u ludzi uznaje się ^{213}Bi-DOTATOC. Został on zastosowany u siedmiu pacjentów z postępującymi, zaawansowanymi przerzutami neuroendokrynnymi do wątroby, u których stwierdzono oporność na wcześniejszą terapię β-PRRT. U wszystkich pacjentów poddanych terapii ^{213}Bi-DOTATOC zaobserwowano trwałe odpowiedzi na leczenie. Wyniki tego badania potwierdziły możliwość przełamania oporności na promieniowanie β poprzez zastosowanie emiterów promieniowania α stanowiących potencjalną, dodatkową metodę leczenia.

U badanych pacjentów czas kontroli guza podczas wcześniejszej terapii ^{90}Y/^{177}Lu-DOTATOC wyniósł do 3 lat, natomiast okres obserwacji u pacjentów po zastosowaniu ^{213}Bi-DOTATOC wynosił 2 lata w momencie analizy danych [14]. Mimo obiecujących wyników klinicznych dalszy rozwój terapii ^{213}Bi-DOTATOC został ograniczony ze względu na istotne ograniczenia logistyczne związane z zastosowaniem tego radiofarmaceutyku [15].

Obecnie prowadzone są liczne badania nad zastosowaniem terapii α-PRRT u pacjentów onkologicznych. Jednym z najbardziej obiecujących kierunków badań jest wykorzystanie ^{225}Ac-DOTATATE u pacjentów z NET charakteryzującymi się wysoką ekspresją SSTR.

Do pierwszej części badania klinicznego fazy Ib/III ACTION-1 włączono 17 pacjentów z żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi guzami neuroendokrynnymi (GEP-NET), u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszej terapii ^{177}Lu-DOTATATE.

Na podstawie wyników tej części badania wyznaczono zalecaną dawkę ^{225}Ac-DOTATATE wynoszącą 120 kBq/kg (3,2 μCi/kg). Wyniki fazy Ib wykazały, że obiektywny wskaźnik odpowiedzi wyniósł 29,4%. Wszystkie odpowiedzi były częściowe. U 1 pacjenta wystąpiła niepotwierdzona częściowa odpowiedź. U 8 pacjentów (47,1%) uzyskano stabilizację choroby, a u 3 pacjentów (17,6%) stwierdzono progresję nowotworu. Do fazy III zakwalifikowano 218 pacjentów. Badanie porównuje stosowanie ^{225}Ac-DOTATATE w dawce 10,2 MBq co 8 tygodni przez 4 cykle ze standardowym leczeniem u pacjentów z zaawansowanymi guzami GEP-NET SSTR2+ z progresją po wcześniejszej terapii znakowanymi ^{177}Lu analogami somatostatyny[16].

W innym jednoośrodkowym badaniu prospektywnym oceniono terapię ^{225}Ac-DOTATATE u 10 pacjentów z guzami neuroendokrynnymi. Częściową odpowiedź uzyskano u 40% pacjentów, natomiast u kolejnych 40% pacjentów

uzyskano stabilizację choroby (ang. stable disease, SD). Progresję choroby (ang. progressive disease, PD) stwierdzono u 20% chorych. U pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni ^{177}Lu-DOTATATE, wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 83,3% (u 5/6 uczestników). Mediana czasu obserwacji wyniosła 14 miesięcy (7–22 miesiące) i nie odnotowano żadnych zgonów [17].

Kolejnym badaniem przeprowadzonym na małej kohorcie 11 pacjentów z przerzutowymi NET-GEP było badanie Demirci i wsp.. Analiza wyników u 9 pacjentów po 3 miesiącach leczenia ^{225}Ac-DOTATATE wykazała, że u 44,4% badanych choroba była stabilna, a u 44,4% wystąpiła częściowa odpowiedź. W przypadku 1 pacjenta (11%) wystąpiła progresja choroby. Wskaźnik kontroli choroby wyniósł 89%, mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 12 miesięcy [18].

Do większego badania oceniającego skuteczność terapii ^{225}Ac-DOTATATE włączono 32 pacjentów z przerzutowymi GEP-NET, u których choroba była stabilna lub wykazywała progresję po terapii ^{177}Lu-DOTATATE. ^{225}Ac-DOTATATE podawano w dawce 100 kBq/kg masy ciała w odstępach 8-tygodniowych. Do analizy pośredniej odpowiedzi morfologicznej włączono 24 pacjentów. Częściową odpowiedź wykazano u 15 pacjentów, a stabilizację choroby u 9. Nie odnotowano progresji choroby ani zgonów w medianie obserwacji wynoszącej 8 miesięcy (zakres 2–13 miesięcy) [19].

Chociaż krótkoterminowe wyniki TAT z użyciem 225Ac -DOTATATE w przypadku GEP-NET okazały się obiecujące, Ballal S. i wsp. ocenili wyniki przeżycia pacjentów na podstawie długoterminowych wyników tej terapii. Do przeprowadzonego przez nich badania włączono 91 pacjentów, a mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 24 miesiące (zakres 5–41 miesięcy), licząc od momentu rozpoczęcia leczenia. Mediana całkowitego przeżycia (OS) nie została osiągnięta, ponieważ prawdopodobieństwo przeżycia po 24 miesiącach wynosiło 70,8%. Odsetek zgonów był najwyższy (48,5%) w grupie pacjentów opornej na wcześniejsze leczenie ^{177}Lu-PRRT, a mediana czasu przeżycia w tej grupie wyniosła 26 miesięcy. Odsetek zgonów w grupie pacjentów z kontrolą choroby po wcześniejszej terapii ^{177}Lu-PRRT i bez wcześniejszego leczenia ^{177}Lu-PRRT wyniósł odpowiednio 12,5% i 20,6% (p=0,003), przy czym wszystkie zgony w grupie z kontrolą choroby po wcześniejszej terapii ^{177}Lu-PRRT nie były związane z chorobą nowotworową. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) wynosiła 30 mies. w grupie pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie ^{177}Lu-PRRT i nie została osiągnięta w grupie pacjentów z kontrolą choroby po wcześniejszym leczeniu ^{177}Lu-PRRT (P = 0,0009). Przeprowadzona analiza wielowymiarowa wykazała, że obecność przerzutów do kości i choroba oporna na terapię są istotnymi czynnikami prognostycznymi związanymi

z krótszym OS (p< 0,0001), natomiast jedynie oporność na terapię ^{177}Lu-PRRT wiązała się z istotnie krótszym PFS (p =0,011) [20].

Skuteczność potencjalnego wykorzystania ^{225}Ac-DOTATATE jest badana nie tylko w leczeniu NET, ale również w terapii zaawansowanych postaci paraganglioma (PGL). Do jednego z badań włączono 9 pacjentów z histologicznie potwierdzonymi PGL, których leczono z zastosowaniem ^{225}Ac-DOTATATE w skojarzeniu z radiosensybilizatorem - kapecytabiną, w odstępach 8-tygodniowych, do osiągnięcia skumulowanej aktywności ~74 MBq. U 50% chorych uzyskano częściową odpowiedź. Stabilizację choroby uzyskano u 37,5% pacjentów, natomiast u 12,5% uczestników stwierdzono progresję choroby. Wskaźnik kontroli choroby wśród pacjentów po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu ^{177}Lu-DOTATATE wyniósł 66,6%. Odpowiedź objawowa była na tyle znacząca, że u 25% pacjentów odstawiono leki przeciwnadciśnieniowe, natomiast u 37,5% pacjentów a zmniejszono ich dawkę. Mediana czasu obserwacji wyniosła 22,5 miesiąca (IQR: 18–28 miesięcy) [21].

Kolejnym radiofarmaceutykiem rozważanym w leczeniu NET-GEP z ekspresją SSTR jest ^{212}Pb-DOTAMTATE. W badaniu I fazy leczenie prowadzono według schematu pojedynczych dawek (SAD) oraz wielokrotnych dawek (MAD), stosując eskalację dawki w kohortach 3+3. Wyznaczono zalecany schemat dawkowania do badań fazy II składający się z 4 cykli w dawce 2,50 MBq/kg (67,6 µCi/kg) podawanych dożylnie w odstępach 8-tygodniowych. W badaniu fazy I 10 pacjentów (wszyscy z kohorty MAD4) otrzymało najwyższą dawkę, 2,50 MBq/kg/cykl (67,6 µCi/kg/cykl). U 9 z nich (90%) nie zaobserwowano progresji choroby. U 3 pacjentów uzyskano CR (średnia redukcja masy guza wynosiła 84% (zakres 70-100%)), 4 PR, a 3 stabilizację choroby. Jeden z pacjentów nie spełnił kryteriów PR według RECIST 1.1, ale badanie PET/CT pokazało wyraźne zmniejszenie aktywności i masy guza. U jednego pacjenta progresja choroby wystąpiła około 10 miesięcy po zakończeniu wszystkich 4 cykli leczenia (16 miesięcy po rozpoczęciu leczenia). Badanie II fazy spełniło wszystkie główne punkty końcowe dotyczące skuteczności, a wstępne wyniki zostały zaprezentowane na Kongresie ESMO 2025 w Berlinie. W kohorcie pacjentów wcześniej nieleczonych terapią radioligandową (RLT) 85,7% pacjentów otrzymało wszystkie cztery dawki leczenia, a w kohorcie wcześniej leczonych RLT odsetek ten wyniósł 84,6%. Dane przedstawiono w tabeli 1 [22].

Tabela 1. Wyniki badania fazy II ALPHAMEDIX-02 według niezależnej zaślepionej oceny centralnej (BICR) [opracowanie własne na podstawie 22].

	Pacjenci bez wcześniejszej terapii RLT (n=35)	Pacjenci po wcześniejszej terapii RLT (n=26)
Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR)	57,1% (95% CI: 39,4–73,7)	19,2% (95% CI: 6,6–39,4)
Odpowiedź całkowita (CR)	2,9%	0%*
Odpowiedź częściowa (PR)	54,3%	19,2%
Stabilizacja choroby (SD)	28,6%	80,8%
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	85,7% (95% CI: 69,7–95,2)	100% (95% CI: 86,8–100)
PFS	36-miesięczny PFS: 63,3% (95% CI: 40,3–79,4)	18-miesięczny PFS: 88,0% (95% CI: 67,3–96,0)

4. Bezpieczeństwo terapii alfa-PRRT

W badaniach nad radiofarmaceutykami stosowanymi w terapii alfa-PRRT istotny nacisk kładziono na ocenę profilu bezpieczeństwa terapii u pacjentów. U pacjentów leczonych z zastosowaniem ^{213}Bi-DOTATOC nie zgłoszono żadnych poważnych klinicznych działań niepożądanych [14].

Leczenie ^{225}Ac-DOTATATE również było dobrze tolerowane. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były przejściowa małopłytkowość i anemia o niewielkim nasileniu. Nie obserwowano istotnej toksyczności nerkowej ani wątrobowej. U żadnego pacjenta nie zaobserwowano również zespołu lizy guza. Jedynie u jednego pacjenta stwierdzono trombocytopenię III stopnia. Objawy kliniczne związane z chorobą, takie jak zmęczenie, ból brzucha i bóle mięśni, były związane głównie z charakterem nowotworu i umiejscowieniem przerzutów oraz występowały już przed rozpoczęciem leczenia. Zarówno pacjenci po wcześniejszym leczeniu ^{177}Lu, jak i pacjenci bez wcześniejszego leczenia charakteryzowali się podobnym profilem toksyczności [16-21].

W badaniu II fazy ALPHAMEDIX-02 zdarzenia niepożądane TEAE stopnia ≥3 wystąpiły u 42,3% pacjentów wcześniej nieleczonych RLT i 54,3% pacjentów wcześniej leczonych RLT. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia ≥3 w obu grupach było zmniejszenie liczby limfocytów, które wystąpiło u 25,7% pacjentów wcześniej nieleczonych RLT oraz u 15,4% pacjentów wcześniej leczonych RLT [22].

5. Dyskusja

Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że terapia α-PRRT stanowi obiecującą metodę leczenia pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi (NET), szczególnie w przypadku pacjentów wykazujących oporność na leczenie β-PRRT. Potencjalna przewaga emiterów α wynika z ich wysokiego liniowego transferu energii (LET) oraz krótkiego zasięgu w tkankach, co prowadzi do powstawania licznych, trudnych do naprawy uszkodzeń DNA. Skuteczność terapii zależy jednak również od selektywnego ukierunkowania radiofarmaceutyku na receptory somatostatynowe obecne na komórkach nowotworowych.

Szczególnie istotne są wyniki badań z zastosowaniem ^{225}Ac-DOTATATE u pacjentów, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu ^{177}Lu-DOTATATE. Uzyskiwane wysokie wskaźniki kontroli choroby wskazują na możliwość zastosowania α-PRRT również w przypadku oporności na β-PRRT. Należy jednak zachować ostrożność w bezpośrednim porównywaniu wyników α-PRRT i β-PRRT, ponieważ dotychczasowe badania różnią się między innymi liczebnością i charakterystyką populacji, wcześniejszym leczeniem oraz schematami dawkowania [8,10, 23].

Istotnym elementem oceny skuteczności α-PRRT jest stabilizacja choroby. W przypadku NET, które często charakteryzują się stosunkowo powolnym przebiegiem, długotrwała stabilizacja może stanowić istotną korzyść kliniczną. Jednocześnie wysokie wskaźniki kontroli choroby należy interpretować z uwzględnieniem naturalnego przebiegu tych nowotworów oraz ograniczeń metodologicznych dostępnych badań.

Dotychczasowe dane wskazują również na stosunkowo dobrą tolerancję α-PRRT. Obserwowane działania niepożądane mają najczęściej charakter łagodny lub przemijający, jednak konieczna jest dalsza, długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii.

Głównym ograniczeniem obecnego stanu wiedzy jest niewielka liczebność większości dostępnych badań, ich często jednoośrodkowy charakter oraz heterogeniczność ocenianych populacji. Konieczne są zatem dalsze badania prospektywne i randomizowane, które pozwolą określić optymalne dawkowanie, skuteczność i bezpieczeństwo α-PRRT oraz jej miejsce w schematach leczenia NET.

Rozwój α-PRRT wymaga również rozwiązania problemów związanych z dostępnością radionuklidów, produkcją radiofarmaceutyków oraz dozymetrią [24]. Pomimo obiecujących wyników klinicznych α-PRRT pozostaje obecnie metodą wymagającą dalszej walidacji. Przyszłe badania powinny koncentrować się również

na identyfikacji czynników predykcyjnych odpowiedzi oraz możliwości łączenia α-PRRT z innymi metodami leczenia [25].

6. Podsumowanie

Pacjenci z przerzutowymi NET-GEP stanowią poważne wyzwanie kliniczne. Konwencjonalne terapie stosowane w onkologii mogą wiązać się ze znaczną toksycznością, co uzasadnia potrzebę rozwoju ukierunkowanych metod leczenia, a także ich indywidualizacji. Eksperymentalna terapia α-PRRT wykazała obiecujące wyniki we wstępnych badaniach klinicznych. Charakteryzowała się dobrą skutecznością, akceptowalnym profilem bezpieczeństwa oraz wysokimi wskaźnikami kontroli choroby. Wykazano, że jest skuteczna również u pacjentów, u których wcześniejsza terapia β-PRRT była nieskuteczna, w tym u chorych opornych na to leczenie. Pomimo pojedynczych doniesień o całkowitej odpowiedzi, u pacjentów z NET istotnym celem terapeutycznym pozostaje stabilizacja choroby, która stanowi dla tych chorych realną korzyść kliniczną. Przytoczone badania wskazują na możliwość uzyskania długotrwałej kontroli choroby. Dalsze badania pozwolą ocenić, czy zakres stosowania α-PRRT może zostać rozszerzony poza NET oraz określić odległe następstwa leczenia. Istotnym kierunkiem badań pozostaje również ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonych. Rozwój α-PRRT wymaga ponadto rozwiązania problemów logistycznych związanych z przygotowaniem radiofarmaceutyków i postępowaniem z produktami ich rozpadu, a także opracowania rygorystycznych protokołów bezpieczeństwa i szczegółowych procedur postępowania.

Referencje

[1] Wang X, Chen S, Ren H, et al. HMGN2 regulates non-tuberculous mycobacteria survival via modulation of M1 macrophage polarization. J Cell Mol Med. 2019;23(12):7985-7998. doi:10.1111/jcmm.14599.

[2] Mihai G, Druce M. Carcinoid syndrome and neuroendocrine tumours. Medicine. 2025; 53(10):655-659. doi:10.1016/j.mpmed.2025.07.011.

[3] Stueven AK, Kayser A, Wetz C, Amthauer H, Wree A, Tacke F, Wiedenmann B, Roderburg C, Jann H. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20(12):3049. https://doi.org/10.3390/ijms20123049.

[4] Brodowska-Kania DA, Saracyn M, Kołodziej M, Mróz A, Kania M, Dmochowska B, Kamiński G. Rakowiakowa choroba serca – trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Prezentacja przypadku klinicznego. Lekarz Wojskowy. 2024;102(3):230-237. doi:10.53301/lw/189324.

[5] Faggiano A. Long-acting somatostatin analogs and well differentiated neuroendocrine tumors: a 20-year-old story. J Endocrinol Invest. 2024;47(1):35-46. doi:10.1007/s40618-023-02170-9

[6] Bergsma H, van Vliet EI, Teunissen JJM, Kam BLR, de Herder WW, Peeters RP, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for GEP-NETs. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012;26(6):867-881. doi:10.1016/j.bpg.2013.01.004.

[7] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017;376(2):125-135. doi:10.1056/NEJMoa1607427.

[8] Gape PMD, Schultz MK, Stasiuk GJ, Terry SYA. Towards Effective Targeted Alpha Therapy for Neuroendocrine Tumours: A Review. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(3):334. Published 2024 Mar 4. doi:10.3390/ph17030334.

[9] Ahmadi Bidakhvidi N, Goffin K, Dekervel J, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy Targeting the Somatostatin Receptor: Basic Principles, Clinical Applications and Optimization Strategies. Cancers (Basel). 2021;14(1):129. Published 2021 Dec 28. doi:10.3390/cancers14010129.

[10] Leupe H, Cauwenbergh M, Cleeren F, Dekervel J, Verslype C, Deroose CM. Clinical Experience with Targeted Alpha-Emitter Peptide Receptor Radionuclide Therapy (α-PRRT) for Somatostatin Receptor-Positive Neuroendocrine Tumors. Pharmaceuticals. 2025; 18(11):1608. https://doi.org/10.3390/ph18111608.

[11] Ballal, S., Yadav, M.P., Bal, C. et al. Broadening horizons with 225Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to 177Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. Eur J Nucl Med Mol Imaging 47, 934–946 (2020). https://doi.org/10.1007/s00259-019-04567-2.

[12] Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38:2125–35.

[13] Ballal S, Yadav MP, Damle NA, Sahoo RK, Bal C. Concomitant 177Lu-DOTATATE and capecitabine therapy in patients with advanced neuroendocrine tumours: a long-term-outcome, toxicity, survival, and quality-of-life study. Clin Nucl Med. 2017;42:e457–e66.

[14] Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. ^{213}Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(11):2106-2119. doi:10.1007/s00259-014-2857-9.

[15] Koh TT, Bezak E, Chan D, Cehic G. Targeted alpha-particle therapy in neuroendocrine neoplasms: A systematic review. World J Nucl Med. 2021;20(4):329-335. Published 2021 Aug 20. doi:10.4103/wjnm.wjnm_160_20.

[16] Halperin D, Morris M, Ulaner GA, Strosberg J, Mehr S, Li D, Soares H, Covington M, Anthony L, Kotiah S, Jacene H, Tesselaar MET, Kunz PL, Ferreira D, Li J, Ma K, Rearden J, Moran S, Hope T, Singh S. ACTION-1 phase Ib/3 trial of RYZ101 in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors progressing after 177Lu somatostatin analogue therapy: phase 1b safety/efficacy. Endocrine Abstracts. 2024;108:C17. doi:10.1530/endoabs.108.C17.

[17] Yang H, Zhang Y, Li H, Zhang Y, Feng Y, Yang X, Chen Y. Efficacy and Safety of 225 Ac-DOTATATE in the Treatment of Neuroendocrine Neoplasms With High SSTR Expression. Clin Nucl Med. 2024 Jun 1;49(6):505-512. doi: 10.1097/RLU.0000000000005149. Epub 2024 Mar 18. PMID: 38498615.

[18] Demirci E, Alan Selçuk N, Beydağı G, et al. Initial Findings on the Use of [225Ac]Ac-DOTATATE Therapy as a Theranostic Application in Patients with Neuroendocrine Tumors. Mol Imaging Radionucl Ther. 2023;32(3):226-232. doi:10.4274/mirt.galenos.2023.38258.

[19] Ballal, S., Yadav, M.P., Bal, C. et al. Broadening horizons with 225Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to 177Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. Eur J Nucl Med Mol Imaging 47, 934–946 (2020). https://doi.org/10.1007/s00259-019-04567-2.

[20] Ballal S, Yadav MP, Tripathi M, Sahoo RK, Bal C. Survival Outcomes in Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Patients receiving Concomitant 225Ac-DOTATATE–Targeted α-Therapy and Capecitabine: A Real-World-Scenario Management-Based Long-Term Outcome Study. J Nucl Med. 2023 Feb 1;64(2):211-218. doi: 10.2967/jnumed.122.264043. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35863893.

[21] Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Bal C. Efficacy and safety of 225Ac-DOTATATE targeted alpha therapy in metastatic paragangliomas: a pilot study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022;49(5):1595-1606. doi:10.1007/s00259-021-05632-5.

[22] Sanofi. AlphaMedixTM phase 2 data support first-in-class potential of new targeted alpha therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Sanofi. Published October 20, 2025. Accessed April 15, 2026. https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2025/2025-10-20-06-30-00-3169092/.

[23] Rizzo A, Imperiale A, Annunziata S, et al. Efficacy and Safety of Radioligand Therapy with Actinium-225 DOTATATE in Patients with Advanced, Metastatic or Inoperable Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina (Kaunas). 2025;61(8):1341. doi:10.3390/medicina61081341.

[24] Chandekar KR, Bal C. Advances With ^225Ac-DOTATATE Targeted Alpha Therapy in Somatostatin Receptor Positive Neuroendocrine Tumors. Semin Nucl Med. 2025;55(6):975-987. doi:10.1053/j.semnuclmed.2025.06.008.

[25] Grewal US, Gbolahan OB, Takalkar AM, Halperin DM. Alpha radioligand therapy in neuroendocrine neoplasms: current landscape and spotlight on RYZ101. Future Oncol. 2025;21(11):1357-1363. doi:10.1080/14796694.2025.2485650.

Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce trzydziesty piąty tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Niniejsze wydanie koncentruje się na nowych technologiach diagnostycznych i terapeutycznych, które coraz wyraźniej zmieniają współczesną praktykę kliniczną – od sztucznej inteligencji i neuromodulacji, przez terapie genowe i mikrobiotę jelitową, po nowoczesne metody leczenia onkologicznego.

Trzydziesty piąty tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów oraz wszystkich zainteresowanych kierunkami rozwoju współczesnej medycyny. Mamy nadzieję, że przedstawione zagadnienia będą źródłem aktualnej wiedzy oraz inspiracją do dalszych badań i wdrażania innowacyjnych rozwiązań w praktyce klinicznej.

Ze wstępu

ISBN: 978-83-69024-09-7