

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGŁĄD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

TOM IV

Redakcja
Jakub Kufel Piotr Lewandowski

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

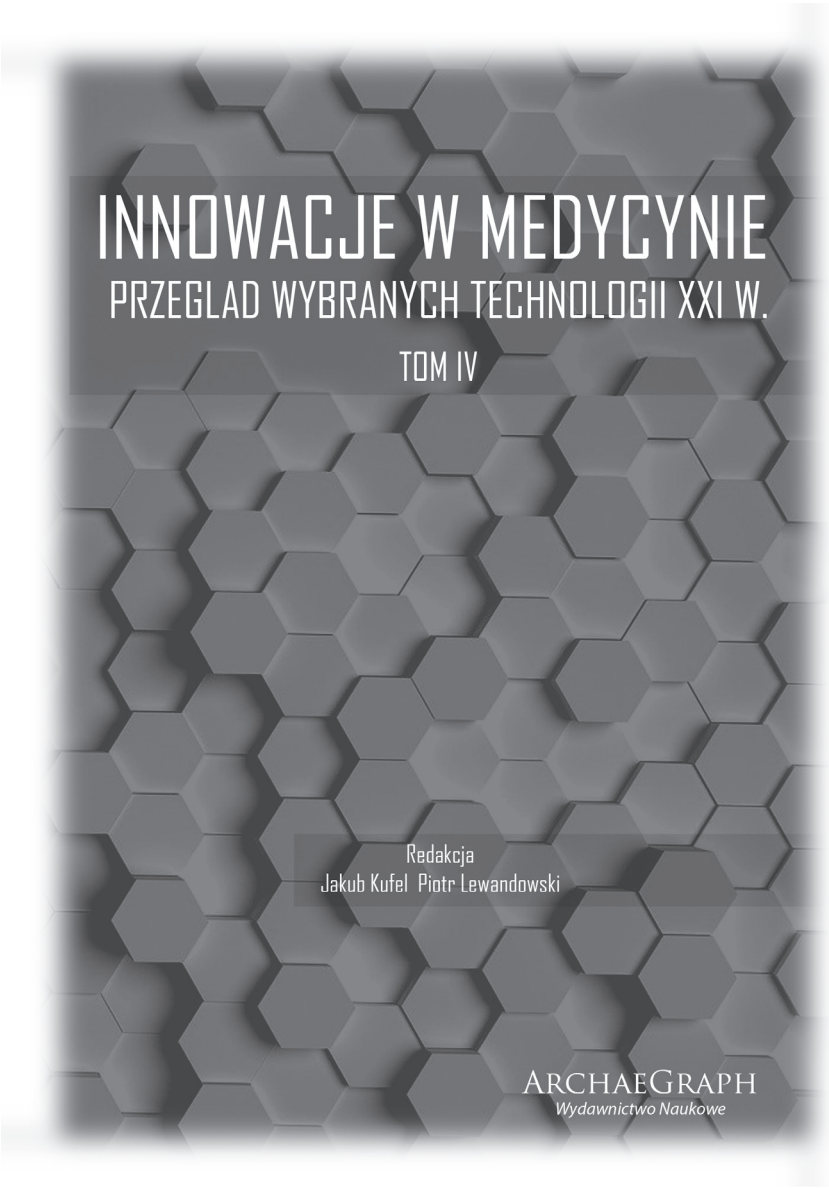
INNOWACJE W MEDYCYNIE

- PRZEGLĄD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

TOM 4

REDAKCJA

JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI



INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGŁAD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

TOM IV

Redakcja
Jakub Kufel Piotr Lewandowski

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

REDAKCJA

JAKUB KUFEL, PIOTR LEWANDOWSKI

OPIEKA NAUKOWA

DR HAB. N. MED. ZBIGNIEW NAWRAT. PROF. IPS

RECENZENCI

DR N. MED. KATARZYNA JESSE

LEK. PATRYK KWAPIEŃ

LEK. MATEUSZ OŻÓG

LEK. MICHAŁ DUDA

LEK. ALEKSANDRA BACA

KOREKTA REDAKTORSKA

KAROL ŁUKOMIAK

DIANA ŁUKOMIAK

SKŁAD I PROJEKT OKŁADKI

KAROL ŁUKOMIAK

© COPYRIGHT BY AUTHORS & ARCHAEGRAPH

ISBN: 978-83-67074-08-7

WERSJA ELEKTRONICZNA DOSTĘPNA NA STRONIE INTERNETOWEJ WYDAWCY:

www.archaegraph.pl

ORAZ W REPOZYTORIUM CYFROWYM BIBLIOTEKI NARODOWEJ
I PROFILACH AUTORÓW W INTERNETOWYCH SERWISACH NAUKOWYCH

ARCHAEGRAPH

Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ 2021

SPIS TREŚCI

Wstęp	7
Diagnostyka udaru mózgu - przegląd aktualnie stosowanych procedur i wybranych metod innowacyjnych	9
Angelika Garbacik, Paulina Eizerman, Gabriela Szpila, Patrycja Piłat	
Farmakologiczne metody leczenia udaru - bieżące standardy, innowacje i potencjalna ścieżka rozwoju na wybranych przykładach	33
Paulina Eizerman, Angelika Garbacik, Gabriela Szpila, Patrycja Piłat	
Niefarmakologiczne metody leczenia udaru - postępy i innowacje w myśl zasady czas to mózg	63
Patrycja Piłat, Paulina Eizerman, Gabriela Szpila, Angelika Garbacik	
Opieka nad pacjentem poudarowym - aktualne i innowacyjne postępowanie wspomagające proces rehabilitacji	83
Gabriela Szpila, Patrycja Piłat, Paulina Eizerman, Angelika Garbacik	
Zespół wieloobjawowego bólu miejscowego (complex regional pain syndrome - CRPS) - przegląd aktualnej wiedzy	107
Aurelia Malczyk, Michał Nicze, Magdalena Świątko, Magdalena Wątroba, Nadia Woźniak	
Autoimmunologiczne zapalenie mózgu skierowane przeciwko receptorom NMDA jako przyczyna wtórnej psychozy: przegląd kazuistyki	127
Maria Nowak, Michał Ciołek	

Przeszczepy mikrobioty w leczeniu zaburzeń ze spektrum autyzmu	165
Marcin Rojek	
Zastosowanie psylocybiny w leczeniu depresji	177
Karolina Kamińska	
Innowacje w leczeniu zaburzeń odżywiania	199
Marcin Borzęcki, Julia Wnuk, Michalina Masternak, Tola Kotkiewicz, Tomasz Furgot	
Nowoczesne metody diagnostyczne oraz leki anty-VEGF zrewolucjonizują leczenie AMD?	231
Oliwia Pluta, Sugarmaa Baasansuren, Rafał Górka, Michał Adamczyk	
Innowacje w leczeniu dysfunkcji gruczołów Meiboma – klucz do skutecznej terapii zespołu suchego oka	247
Rafał Górka, Oliwia Pluta, Michał Adamczyk, Sugarmaa Baasansuren	
Współczesne metody rekonstrukcyjne tęczówki	267
Sugarmaa Baasansuren, Michał Adamczyk, Rafał Górka, Oliwia Pluta	
Łysienie androgenowe - przegląd dotychczasowej wiedzy. Komórki macierzyste i osocze bogatopłytkowe jako nowa nadzieja skutecznej terapii	281
Natalia Trędotą, Kinga Dworak, Paulina Redel, Agnieszka Wiekiera-Kozińska	
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy trzustki (Pancreatic adenosquamous carcinoma) – osiągnięcia w diagnostyce i leczeniu	307
Aleksandra Mroskowiak, Antonina Jedynak	

WSTĘP

Piąty tom monografii pt. "Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w." poświęcony został odkryciom ze styku nauk klinicznych z biotechnologią, inżynierią materiałową i genetyczną, biologią molekularną, chemią, farmacją, lecz także informatyką oraz zdrowiem publicznym.

Opracowanie zawiera 18 rozdziałów poświęconym interdyscyplinarnym odkryciom medycznym. Wśród omawianych w książce tematów nie zabrakło metod terapii nowej generacji (CAR-T, terapia biologiczna i genetyczna), zastosowania komórek macierzystych. Dodatkowo, cztery rozdziały poświęcone zostały odkryciom, diagnostyce oraz całościowym wpływem COVID-19 na organizm człowieka.

Monografia stanowi cenne kompendium dla wszystkich zainteresowanych szeroko rozumianymi naukami medycznymi, w szczególności osób planujących karierę naukową.

Dziękujemy wszystkim, którzy przyczynili się do powstania monografii. Życzymy czytelnikom interesującej lektury, mając jednocześnie nadzieję, iż wzbogaci ona wiedzę na temat zagadnień w niej zaprezentowanych oraz że treść rozbudzi w nich chęć tworzenia nowych pasjonujących projektów naukowych.

Jakub Kufel
Piotr Lewandowski

DIAGNOSTYKA UDARU MÓZGU - PRZEGLĄD AKTUALNIE STOSOWANYCH PROCEDUR I WYBRANYCH METOD INNOWACYJNYCH

Angelika Garbacik, Paulina Eizerman, Gabriela Szpila, Patrycja Piłat

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

Abstrakt:

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), udar mózgu jest to “nagle wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, które są spowodowane wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi, trwające dłużej niż 24h lub do zgonu, niespowodowane inną przyczyną niż naczyniowa”. Ze względu na patomechanizm wyróżnia się udar niedokrwienny, krwotoczny i żylny. Dane WHO sugerują, że udary mózgu wciąż plasują się na drugim miejscu listy najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Najważniejszą rolę w ich diagnostyce odgrywają czas oraz precyzja. Wspomniane dwie kwestie są dopracowywane na przestrzeni lat, ponieważ udar mózgu to stan bezpośredniego zagrożenia życia. Typowe postępowanie diagnostyczne obejmuje wywiad lekarski, badanie fizykalne, ocenę podstawowych czynności życiowych, badanie krwi, szczegółowe badanie neurologiczne oraz badanie obrazowe. Najpopularniejszym badaniem neuroobrazowym jest tomografia komputerowa głowy (TK), która nie uwidacznia wszystkich udarów lub uwidacznia je zbyt późno. Do innych standardowych metod należą: rezonans magnetyczny (MRI), angiografia CT i MRI (angio-CT/MRI), badania dopplerowskie oraz opcjonalnie angiografia subtrakcyjna. W niniejszej monografii autorzy przedstawiają krótki przegląd metod aktualnie stosowanych w diagnostyce udarów mózgu, a także opis wybranych metod innowacyjnych z uwzględnieniem biomarkerów takich jak: miRNA, fragmenty pochodzące z tRNA (tRFs) oraz nanociała, jako swoistych nadziei na szybszą i bardziej precyzyjną diagnostykę.

Słowa kluczowe: udar mózgu, diagnostyka, miRNA, tRF, nanociała

Abstract:

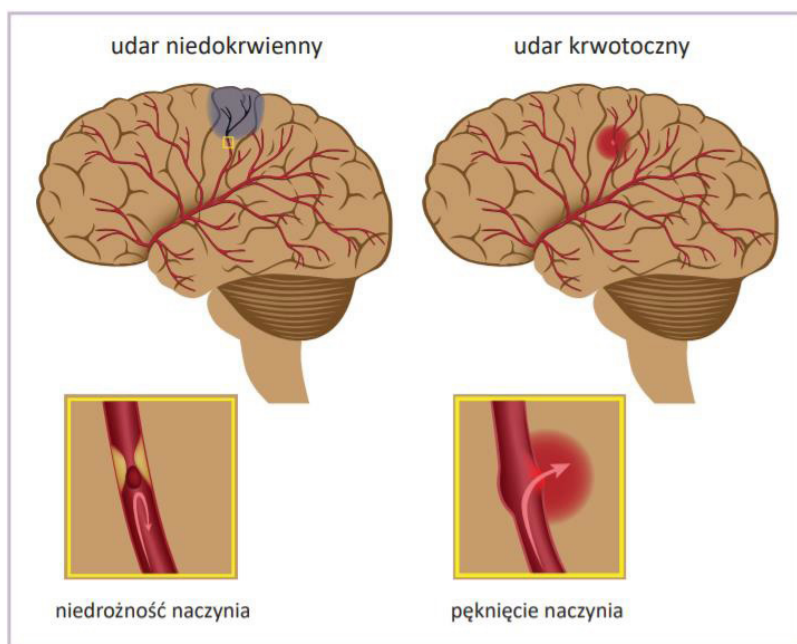
As defined by the World Health Organization (WHO), a stroke is “rapidly developed clinical signs of focal (or global) disturbance of cerebral function, lasting more than 24 hours or leading to death, with no apparent cause other than of vascular origin”. Due to the pathomechanism, there is an ischemic stroke, hemorrhagic stroke and venous stroke. WHO data suggests that

strokes still rank second in the list of the most common causes of death worldwide. Time and precision play the most important role in the diagnosis of stroke. These two issues are developed over the years as stroke is an imminent life-threatening condition. Typical diagnostic procedures include anamnesis and physical examination, assessment of vital signs, blood tests, detailed neurological examinations and medical imaging. The most popular neuroimaging examination is computed tomography of the head (CT), which does not show all strokes or makes them visible too late. Other standard methods of neuroimaging include: magnetic resonance imaging (MRI), angiography CT and MRI (angio-CT/MRI), Doppler examinations and optionally subtraction angiography. In this monograph the authors present a brief overview of the methods currently used in the diagnosis of strokes, as well as a description of selected innovative methods including biomarkers such as: miRNA, tRNA-derived fragments (tRFs) and nanobodies, as specific hopes for faster and more precise diagnostics.

Keywords: stroke, diagnostics, miRNA, tRF, nanobodies

1. WSTĘP

Udary mózgu (UM) uznawane są za najważniejszy powód trwałego kalectwa, a także drugą najczęstszą przyczynę zgonów na świecie, odpowiadając za 11% wszystkich zgonów [1, 2]. Polska jest krajem, w którym liczbę przypadków UM określa się na 75 000 rocznie. Schorzenie to częściej dotyka mężczyzn niż kobiety i szacuje się, że jest to odpowiednio 175 i 125 przypadków na 100 000 mieszkańców [1].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono mózg z dokonany udarem niedokrwiennym i udarem krwotocznym [1]

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), udar mózgu jest to “nagle wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, które są spowodowane wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi, trwające dłużej niż 24h lub do zgonu, niespowodowane inną przyczyną niż naczyniowa” (ryc. 1) [3].

Udar należy odróżnić od przemijającego napadu niedokrwienia mózgu (TIA). W przypadku TIA objawy ustępują samoistnie do 24 godzin, jednakże ryzyko wystąpienia udaru po takim incydencie, wzrasta z każdą dobą. Udar należy rozpoznać, również w przypadku, kiedy stan pacjenta poprawił się po wprowadzeniu leczenia trombolitycznego lub wykryto w badaniach diagnostycznych zmiany w obszarze mózgowia na to wskazujące lub nastąpił zgon w ciągu pierwszej doby pojawienia się choroby [4, 5].

“Podział udarów mózgu ze względu na patomechanizm i przyczyny kształtuje się następująco:

1. udar niedokrwienny (~80%) – najczęściej wskutek zamknięcia tętnicy i ograniczenia dopływu krwi do mózgu; przyczyny – zmiany miażdżycowe w dużych tętnicach domózgowych (tętnice szyjne i kręgowe) lub w dużych i średnich tętnicach mózgu; zmiany w małych tętnicach mózgowych (tzw. udar zatokowy; najczęściej w następstwie nadciśnienia tętniczego i zmian zwyrodnieniowych w małych tętnicach przeszywających); zatory pochodzenia sercowego w przebiegu migotania przedsionków (najczęściej), drożnego otworu owalnego, wad zastawkowych (w tym sztucznych zastawek w lewej części serca), zaburzeń kurczliwości, w tym tętniaka lewej komory; zapalenia wsierdza; układowe zapalenie naczyń
2. udar spowodowany krwawieniem wewnątrzczaszkowym
 - a. krwotok śródmózgowy (~15%) – krwawienie z pękniętego naczynia wewnątrzmożgowego, w 2/3 przypadków związany z nadciśnieniem tętniczym, sprzyjającym powstawaniu mikrotętniaków; angiopatia amyloidowa (zwykle u osób w podeszłym wieku); rzadziej malformacje naczyniowe
 - b. krwotok podpajęczynówkowy (~5%) – najczęściej wskutek pęknięcia tętniaka workowatego lub innych wad naczyniowych
3. udar żylny (<1%) – w następstwie zakrzepicy żył mózgowych lub zatok żylnych opony twardej; często wiąże się z ogniskami niedokrwiennymi w obu półkulach mózgu, będącymi skutkiem biernego przekrwienia, szybko ulegającymi ukrwotocznieniu.” [5]

Przyczynami udarów mózgu mogą być czynniki od nas niezależne i czynniki, na które mamy wpływ i możemy je modyfikować lub całkowicie wyeliminować. Do czynników niezależnych należą: wiek, płeć, rasa oraz uwarunkowania genetyczne (tabela 1.).

Tabela 1. Tabela przedstawiona przyczyny udarów niemodyfikowalne, modyfikowalne i modyfikowalne samodzielnie [1]

Przyczyny udarów		
Niemodyfikowalne	Modyfikowalne	Modyfikowalne samodzielnie
Wiek	Nadciśnienie tętnicze	Palenie tytoniu
Płeć	Choroba wieńcowa	Nadmierne spożywanie alkoholu
Rasa	Migotanie przedsionków	Dieta bogato tłuszczowa
Czynniki genetyczne	Hipercholesterolemia	Otyłość
	Cukrzyca	Brak aktywności fizycznej
	Zaburzenie krzepnięcia	

Bardzo ważnym aspektem jest rozpoznanie objawów udaru mózgu, które najczęściej występują bez sygnałów poprzedzających. Warto wspomnieć, że udary niedokrwienne pojawiają się zazwyczaj w godzinach nocnych lub wczesnoporannych, natomiast udary krwotoczne najczęściej występują w trakcie wykonywania czynności dnia codziennego, po wysiłku fizycznym oraz silnym wzburzeniu emocjonalnym. Krwotok podpajęczynówkowy pojawia się nagle, a towarzyszą mu silny, nietypowy ból głowy i krótkotrwała utrata przytomności.

Do najczęstszych objawów klinicznych udaru należą:

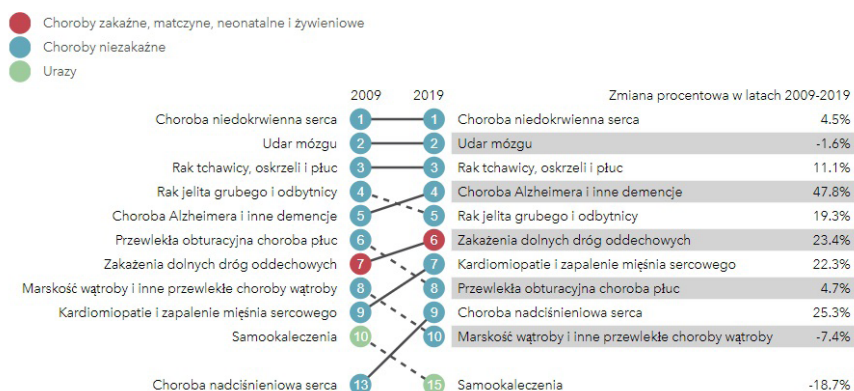
- drętwienie lub osłabienie mięśni połowy twarzy z asymetrią twarzy,
- osłabienie siły kończyn,
- trudności w wysławianiu się i rozumieniu mowy,
- zaburzenia równowagi lub zawroty głowy,
- zaburzenia ostrości wzroku po jednej lub obu stronach, zaburzenia w polu widzenia, podwójne widzenie,
- często ból głowy, nudności i wymioty oraz utrata świadomości [1, 6, 7].

Ze względu na wysoki wskaźnik śmiertelności, zachorowalności i kosztów społeczno-ekonomicznych dla pacjentów, rodzin i całego społeczeństwa, UM stanowi jeden z głównych problemów zdrowotnych na świecie [8].

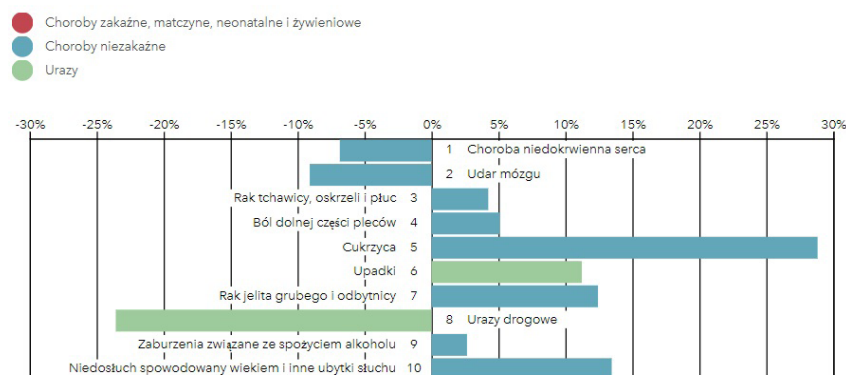
Śmiertelność wczesna po udarze mózgu wynosi około 15%. Współczynnik śmiertelności różni się w zależności od przyczyny udaru – w krwawieniu

śródczaszkowym jest trzykrotnie wyższy niż w udarze niedokrwiennym. W przypadku krwotoków śródmózgowych ryzyko nawrotu krwawienia wynosi ok. 3-7% w ciągu pierwszego roku i ok. 19% w ciągu 5 lat, a przy udarze niedokrwiennym ryzyko ponownego udaru to ok. 10-12% w pierwszym roku i ok. 5-8% w każdym następnym roku po UM. Kolejny udar ma najczęściej taką samą etiologię jak poprzedni [5].

Na rycinach 2. i 3. widoczna jest zmiana danych statystycznych dotycząca 10 głównych przyczyn liczby zgonów oraz 10 głównych przyczyn zgonów i niepełnosprawności w Polsce w latach 2009-2019 (uwzględniono wskaźnik DALY) [10].



Rycina 2. Na rycinie przedstawiono dane statystyczne dotyczące przyczyn zgonów w 2019 r. oraz zmianę procentową w latach 2009-2019 w Polsce, we wszystkich grupach wiekowych łącznie [10]



Rycina 3. Na rycinie przedstawiono dane statystyczne dotyczące przyczyn zgonów i niepełnosprawności (wskaźniki DALY) w 2019 r. oraz zmianę procentową w latach 2009-2019 w Polsce, we wszystkich grupach wiekowych łącznie [10]

2. POSTĘPOWANIE PRZEDSZPITALNE Z PACJENTEM UDAROWYM

Efektywność leczenia w przypadku wystąpienia udaru mózgu zależy przede wszystkim od czasu podjęcia działań, dlatego ważne jest jak najszybsze przetransportowanie chorego do jednostki z oddziałem udarowym. Na tym etapie staramy się także ustalić, kiedy pojawiły się pierwsze objawy udaru. Jeśli jest to niemożliwe za początek udaru przyjmujemy ostatni moment, kiedy osoba była widziana bez objawów [11].

Kolejny krok postępowania z pacjentem udarowym uzależniony jest od jego stanu. W przypadku zatrzymania krążenia od razu przystępujemy do resuscytacji, a pacjenta nieprzytomnego, ale z zachowaną prawidłową pracą serca, układamy w pozycji bocznej bezpiecznej. Kolejnym krokiem jest niezwłoczne wezwanie pogotowia ratunkowego [1].

Do pierwszych działań zespołu ratowniczego należą: ocena tętna, oddechu i ciśnienia tętniczego, oznaczenie poziomu glukozy we krwi oraz udzielenie pierwszej pomocy medycznej, gdy jest ona potrzebna [7, 11, 12]. Choremu zakłada się również wkłucie do żyły obwodowej i powinno się zmniejszyć nadciśnienie śródczaszkowe np. unosząc głowę o 30 stopni [1]. Dla dalszego postępowania ważne jest, aby ratownik medyczny zebrał szczegółowy wywiad z pacjentem lub członkiem rodziny. Istotną informacją jest ustalenie początku wystąpienia zaburzeń oraz czy zaobserwowano objawy poprzedzające pojawienie się ogniskowego deficytu neurologicznego np. ból głowy, drgawki. Następnie zadawane są pytania o obecność schorzeń współistniejących, przebyte choroby i operacje. Ustalane są również przyjmowane przez pacjenta leki i ich dawki. Ratownik może także zbadać stan układu nerwowego i nakreślić wstępny deficyt neurologiczny [7, 11, 12].

Czas od chwili wystąpienia pierwszych oznak udaru do dotarcia na izbę przyjęć nie powinien przekroczyć 2–3 godzin [12], więc po wykonaniu wyżej wymienionych czynności ratownicy natychmiast powinni skontaktować z najbliższym szpitalem posiadającym oddział udarowy w celu przygotowania niezbędnego sprzętu i badań dodatkowych [7, 11]. Każde 15-minutowe skrócenie czasu "od drzwi do igły" (od przybycia na oddział ratunkowy do trombolizy) zmniejsza o 5% prawdopodobieństwo śmiertelności wewnątrzzpitalnej [13].

2.1. Skale oceny przedklinicznej

W celu ułatwienia rozpoznawania objawów udaru mózgu, powstały różne narzędzia, które pozwalają oceniać stan chorego zanim trafi on na oddział udarowy. Istnieje około 20 skal przedszpitalnych [14], a kilka najważniejszych zostało przedstawione poniżej.

Przedszpitalna Skala Udarowa Cincinnati (CPSS) jest zaakceptowanym narzędziem do przedszpitalnych badań przesiewowych w kierunku udaru mózgu, a także sprawdza w rozpoznawaniu LVO. W skali tej przyznawane są punkty od 1-3 za każde z następujących stwierdzeń badania fizykalnego: opadnięcie twarzy, opadnięcie ramion i niewyraźna mowa [15].

FAST (Face Arm Speech Time) jest krótkim, wiarygodnym i łatwym narzędziem, dlatego uznawana jest jako potencjalny instrument stosowany w przedszpitalnej diagnostyce udaru mózgu [16]. Cechuje się wysoką czułością (85%), a także odpowiednią swoistością (68%). Na jej podstawie przeprowadza się wstępną ocenę pojawienia się objawów ogniskowego uszkodzenia mózgu [7]. Podobnie jak CPSS, FAST składa się z 3 części (osłabienie mięśni twarzy, kończyny górnej oraz zaburzenia mowy), ale nie wymaga od pacjenta powtarzania zdań jako miary mowy. Zamiast tego płynność językowa jest oceniana przez ratownika medycznego podczas rozmowy z pacjentem [16].

RACE (Rapid Arterial Occlusion Evaluation) jest skróconą wersją NIHSS oraz może być przydatnym narzędziem przesiewowym do identyfikacji pacjentów z LAO [7]. Skala ta ocenia porażenie twarzy, niedowład kończyn górnych, niedowład kończyn dolnych, zbaczanie głowy i gałek ocznych oraz afazję/agnozę z całkowitą punktacją od 0 do 9 [17].

Skala Motoryczna Los Angeles (LAMS) została opracowana w celu wykrywania ciężkości udaru mózgu na podstawie wyniku deficytu motorycznego. LAMS jest oceniana na podstawie przydzielania wartości punktowych każdemu z elementów badania fizykalnego według przedszpitalnej skali udaru: 0 lub 1 dla asymetrii twarzy; 0, 1, lub 2 dla opadania kończyn górnych oraz 0, 1 lub 2 dla siły chwytu [18]. LAMS łączy standardowe elementy skali NIHSS tj. unoszenie ramion, opadanie twarzy i tradycyjną ocenę pacjenta paramedycznego (siła chwytu) w celu określenia profilu osłabienia motorycznego spowodowanego udarem [19].

Skala National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) jest narzędziem oceniającym deficyty neurologiczne najczęściej obserwowane w ostrym okresie udaru. Przyznawane są punkty za poziom przytomności, ruchomość gałek ocznych, pole widzenia, porażenie nerwu twarzowego, siłę mięśniową kończyn

górnym i dolnym, ataksję kończyn, czucie, mowę, dyzartrię i reakcje na bodźce zewnętrzne [13, 20]. Dla wszystkich parametrów wartość 0 oznacza normę, zatem im wyższy wynik, tym gorszy deficyt neurologiczny (najwyższy możliwy wynik to 42). Obecnie NIHSS jest najczęściej stosowaną skalą w badaniach związanych z terapią trombolityczną [21].

3. UDAR - DIAGNOSTYCZNE POSTĘPOWANIE SZPITALNE

Udar mózgu jest stanem zagrożenia życia, który wymaga szybkiego rozpoznania i niezwłocznej reakcji. Skrócenie okresu od momentu zaobserwowania pierwszych objawów do rozpoczęcia procedur medycznych znacząco zwiększa szanse na przeżycie i odzyskanie sprawności przez chorego. Postępowanie z pacjentem udarowym rozpoczyna się od badania przedmiotowego i podmiotowego. Jeżeli to możliwe, należy uzyskać informacje o tym, kiedy zaobserwowano pierwsze objawy, o stopniu sprawności chorego przed ich wystąpieniem oraz chorobach towarzyszących, przyjmowanych lekach, w szczególności antykoagulantach [5, 6].

Kolejnym etapem postępowania jest ocena czynności życiowych (oddech, ciśnienie tętnicze, czynność serca i saturacja) oraz wykonanie podstawowych badań krwi wraz z INR i APTT [5].

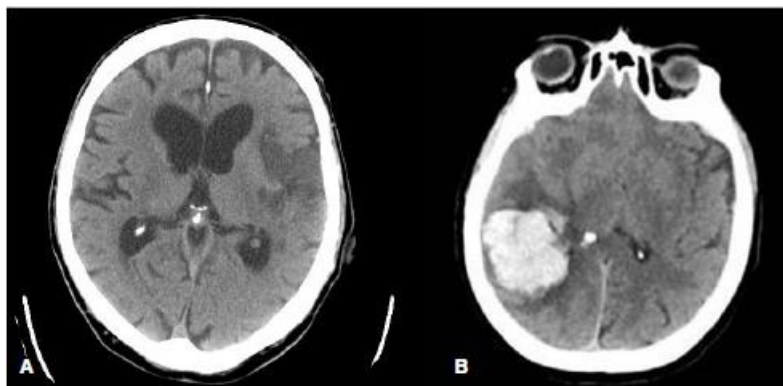
Następnie wykonywane jest badanie neurologiczne, podczas którego używana jest skala NIHSS. Badanie i punktacja poszczególnych elementów skali pozwala na stwierdzenie objawów świadczących o wystąpieniu nagłego ogniskowego lub uogólnionego uszkodzenia mózgu [22].

Po wykonaniu podstawowych badań niezbędne jest rozszerzenie diagnostyki o metody neuroobrazowania - głównie tomografię komputerową (ang. computed tomography, TK) i rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging, MRI) [5].

3.1. Tomografia komputerowa (TK)

Najważniejszym, rutynowo wykonywanym badaniem u pacjentów z udarem jest TK bez kontrastu. Ta metoda obrazowania umożliwia rozpoznanie wczesnej fazy udaru mózgu, jak również pozwala dokonać różnicowania ze względu na etiologię (udary krwotoczne i niedokrwienne), co ma bardzo duże znaczenie podczas kwalifikacji pacjenta do leczenia trombolitycznego (przeciwwskazaniem dla takiej terapii jest obecność świeżego krwawienia

śródczaszkowego) (rycina 2.) [5, 6]. Zaletami TK są krótki czas trwania badania i dostępność aparatury [7, 24].



Rycina 4. Ognisko niedokrwienne lewej półkuli mózgu w badaniu CT głowy (A) oraz ognisko krwotoczne półkuli mózgu prawej (B) [23]

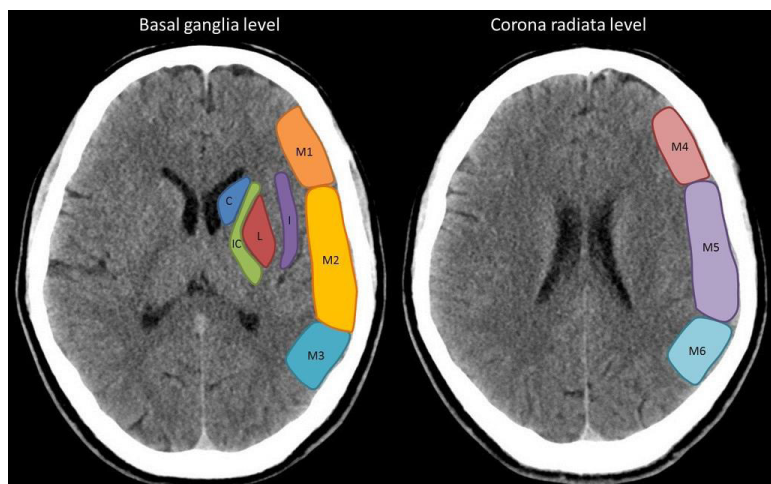
Skala ASPECTS

Dopełnieniem badania wykonywanego za pomocą tomografu komputerowego jest ocena rozległości zmian niedokrwiennych przy użyciu dziesięciopunktowej skali ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score). Jest ona stosowana w procesie kwalifikacji chorych do trombektomii mechanicznej, a jej wynik ma również charakter predykcyjny dla skuteczności leczenia [7, 26, 27].

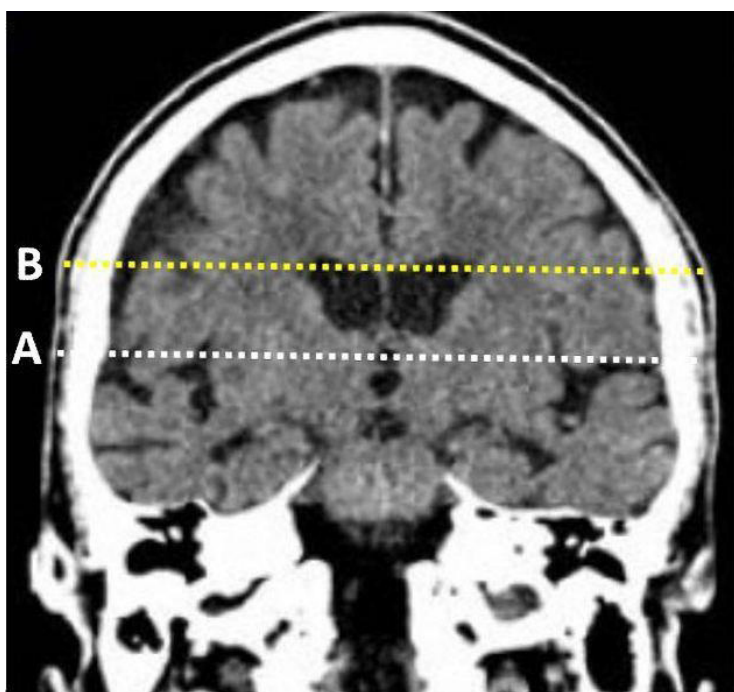
W celu dokonania oceny według skali ASPECTS obszar unaczynienia tętnicy środkowej mózgu został podzielony na 10 regionów (10 punktów) (rycina 3., 4.):

- jądro ogoniaste (C, caudate)
- wyspę (I, insula)
- torebkę wewnętrzną (IC, internal capsule)
- jądro soczewkowate (L, lentiform)
- sześć obszarów kory mózgowej (M1–M6) [26].

Każdy region zajęty wczesnymi zmianami niedokrwiennymi powoduje spadek oceny o 1 punkt. Pacjenci z oceną co najmniej 5 pkt. wykazują dobre efekty leczenia endowaskularnego [26].



Rycina 5. Obszary mózgu oceniane w skali ASPECTS; A. Poziom jąder podstawy; B. Poziom nadjądrowy [28]



Rycina 6. Poziomy oceny skali ASPECTS; A — poziom jąder podstawy; B — poziom nadjądrowy [29]

Angio-TK i Perfuzja-TK

Badanie angio-TK w odróżnieniu od klasycznego TK wymaga użycia środka kontrastowego. Umożliwia wykrycie w niewielkim czasie zwężenia lub niedrożności naczynia oraz uwidocznienie krążenia obocznego. Angio-TK ułatwia dobranie odpowiedniego leczenia w zależności od typu niedrożnego naczynia (wybór między trombektomią mechaniczną/trombolizą dotętniczą a trombolizą dożylną) [7, 23, 25].

Dużą wartość diagnostyczną wykazuje również ocena perfuzji, czyli przepływu środka cieniującego przez mózgowie w czasie. Metoda ta umożliwia wyznaczenie penumbry - obszaru charakteryzującego się obniżoną perfuzją i wysokim ryzykiem wystąpienia trwałego niedokrwienia. Takie informacje pozwalają na wcześniejsze wdrożenie leczenia [7, 24, 25].

3.2. Rezonans magnetyczny (MRI)

Rezonans magnetyczny (MRI) to badanie, które lepiej niż TK obrazuje różnice między tkanką prawidłową a niedokrwioną, a także wykazuje zdecydowanie wyższą rozdzielczość i umożliwia obrazowanie w kilku płaszczyznach (czołowej, strzałkowej i poprzecznej) co wpływa na poprawę diagnostyki udaru niedokrwinnego pnia mózgu (rycina 5.) [25]. Jest to główna metoda stosowana do oceny tylnej jamy i podstawy czaszki.

Podczas badania MRI ważne jest wykonywanie oznaczeń wykazujących wysoką czułość w stosunku do zmian pochodzenia naczyniowego:

- FLAIR (inwersji i powrotu - fluid inversion recovery),
- SE, FSE i TSE (echa spinowego: spin echo, fast spin echo, turbo spin echo) [25].

Towarzyszący udarom mózgu efekt masy można uwidocznić w sekwencji FLAIR. Ze względu na fakt, że zjawisko to może pojawiać się wcześniej niż zmiany wynikające z niedokrwienia, jego wykrywanie stanowi ważny element diagnostyki i ułatwia szybkie rozpoznanie udaru [7, 23].



Rycina 7. Ognisko niedokrwienia w rdzeniu przedłużonym po stronie lewej w obrazie MRI u pacjenta z zespołem Wallenberga (w badaniu CT nie wykazano zmian) [23]

Dyfuzja MRI (DWI)

Kolejną metodą pozwalającą na szybką diagnostykę udaru, której podstawę stanowi MRI, jest badanie DWI (ang. diffusion-weighted imaging). Technika DWI opiera się na analizie ruchów Browna (dyfuzji, chaotycznych ruchów cząstek w płynie) [25]. Podczas udaru niedokrwinnego mózgu zaburzone zostaje działanie kanałów sodowo-potasowych, przez co w komórkach gromadzą się jony sodu. Wraz z tymi kationami do komórki wnikają cząsteczki wody, czego wynikiem jest obrzęk. Podczas badania DWI uwidocznione zostaje pogorszenie procesów dyfuzji w obrzękniętych komórkach [23].

Badanie dyfuzja-MRI w połączeniu z obrazowaniem perfuzja-MRI pozwala na wyznaczenie różnicy między obszarem o zmniejszonym przepływie krwi (obrazy perfuzji), a obszarem zaburzeń dyfuzji (obrazy dyfuzji) - tzw. miss-match DWI/PWI, co ma wpływ na proces diagnostyczny, jak również ułatwia kwalifikację do leczenia trombolitycznego [7, 25].

Angio-MRI i Perfuzja-MRI

Tak jak w przypadku badania TK, MRI również można zmodyfikować celem uzyskania obrazu naczyń (tzw. angio-MRI). Służy temu angiografia czasu przejścia TOF (ang. time of flight) i fazy kontrastu PC (ang. phase contrast) [23].

Aby wykonać angiografię TOF nie jest konieczne podanie środka kontrastowego - do oceny naczyń wykorzystywane jest wzmocnienie sygnału przepływającej krwi, jednak, gdy jest on zbyt wolny, niemożliwe staje się różnicowanie zwężenia i niedrożności. W przypadku angiografii PC zależność między prędkością przepływu a siłą sygnału jest mniejsza ze względu na użycie środka cieniującego. Wadami angio-MRI jest czas trwania badania i wrażliwość wykonywanych obrazów na ruch [7, 30].

Badanie perfuzja-MRI (PWI), które również wymaga użycia środka cieniującego, umożliwia obrazowanie przepływu tkankowego krwi w mózgu. W tym przypadku do przeprowadzenia badania wykorzystać można trzy techniki:

- DSC (ang. dynamic susceptibility contrast imaging) - zmiany sygnału spowodowane są przemieszczaniem się środka kontrastującego (paramagnetyku)
- metoda znakowania spinów krwi tętniczej ASL (ang. arterial spin labeling) - oznaczanie cieczy (wody we krwi) pulsacyjną energią o częstotliwości radiowej
- BOLD-MRI - zmiany sygnału spowodowane są różnicami w poziomie utlenowania krwi [23, 25, 30].

3.3. Pozostałe metody

Poza podstawowymi narzędziami neuroobrazowania u pacjentów udarowych (TK i MRI) z pomocą przychodzi wiele innych, bardziej specyficznych metod.

W przypadku zakrzepicy naczyń żylnych mózgu (CVT) obrazowanie strukturalne mózgu odgrywa mniejszą rolę niż w udarze tętniczym, gdyż najważniejsze jest uwidocznienie niedrożności naczynia. Najbardziej przydatne do tego celu okazują się MR i TK z wenografią (obrazowanie naczyń z wykorzystaniem środków kontrastowych) i angiografia klasyczna [7].

Poza standardowymi metodami służącymi wykryciu udaru krwotocznego i krwawienia podpajęczynówkowego, znaczenie diagnostyczne ma również

cyfrowa angiografia subtrakcyjna (ang. digital subtraction angiography, DSA), dzięki której możliwe jest uzyskanie szczegółowego obrazu naczyń przy jednocześnie mniejszej dawce promieniowania i środka cieniującego niż w klasycznej angiografii. DSA jest także wykorzystywana w przypadku wystąpienia udaru niedokrwinnego podczas wykonywania mechanicznej trombektomii i trombolizy dotętnicznej [23, 31].

Kolejnym ważnym uzupełnieniem dla rutynowo wykonywanych badań TK i MRI jest przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska (ang. transcranial Doppler, TCD). TCD umożliwia jednoczesną, dynamiczną ocenę strukturalną oraz funkcjonalną krążenia mózgowego. Jest to badanie szybkie, nieinwazyjne, nie wymagające podania środka kontrastującego, dlatego stanowi częstą alternatywę dla innych metod diagnostycznych, a także jest wykorzystywane do monitorowania skuteczności leczenia trombolitycznego [23, 25, 32].

4. INNOWACJE W DIAGNOSTYCE UDARÓW MÓZGU - PRZEGLĄD WYBRANYCH METOD

Dotychczas diagnostyka udaru mózgu opiera się przede wszystkim na neuroobrazowaniu - TK i MRI, a metody te bywają niedostatecznie skuteczne i wiążą się ze stosunkowo wysokimi kosztami. Liczne badania naukowe dowodzą, że diagnostykę wczesnego stadium udaru oraz jego przebiegu można usprawnić dzięki nowym biomarkerom [33] lub innowacyjnym odczynnikom diagnostycznym [34].

4.1. miRNA

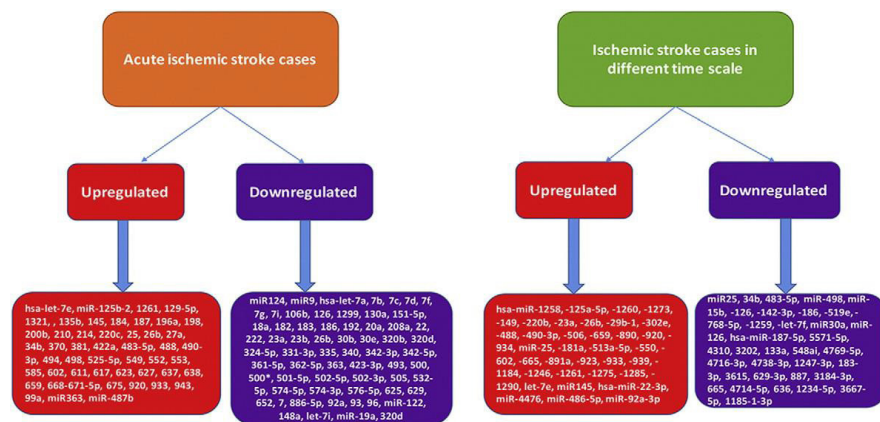
Dojrzałe mikroRNA (miRNA) są jednoniciowymi, małymi, niekodującymi cząsteczkami RNA. Mają one ogromne znaczenie w regulacji posttranskrypcyjnej ekspresji genów [35, 36]. Wykazano zawiły związek pomiędzy miRNA a zjawiskami związanymi z patogenezą udaru niedokrwinnego takimi jak awaria energetyczna, ekscytotoksyczność, stres oksydacyjny, stan zapalny, śmierć komórek czy przerwanie bariery krew-mózg (rycina 2.) [36]. W konsekwencji naukowcy zaczęli dopatrywać się możliwości zastosowania miRNA jako biomarkera w nieinwazyjnej diagnostyce molekularnej udaru niedokrwinnego, a także w jego przewidywaniu, leczeniu czy ocenie rokowania pacjenta [33, 37].

Źródłem miRNA wykorzystywanych w celach diagnostycznych może być krew pełna, osocze krwi, surowica krwi czy płyn mózgowo rdzeniowy [33, 38].

Jako markery dla udaru niedokrwinnego służyć mogą różne miRNA, a ich wzorce ekspresji mogą ulegać zmianom na przestrzeni czasu (rycina 1.) [38].

Yang et al. wyróżnił 3 potencjalnie przydatne diagnostycznie biomarkery obecne w osoczu krwi: miR-107, miR-128b i miR-153. Wartości AUC (ang. area under the curve) dla wymienionych miRNA u pacjentów z UM były istotnie podwyższone w porównaniu do grupy kontrolnej - osób zdrowych. Warto podkreślić, że największą czułość i specyficzność diagnostyczną wykazywał miR-107. Co więcej, badania udowodniły, że wraz ze wzrostem poziomu wymienionych miRNA, wzrasta również stopień ciężkości udaru [38, 39].

Badania Tiedt et al. wykazały, że zestaw trzech miRNA obecnych w osoczu krwi składający się z miR-125a-5p, miR-125b-5p i miR-143-3p jest godnym uwagi biomarkerem ostrego udaru niedokrwinnego mózgu. Używając danego zestawu celem odróżnienia udaru niedokrwinnego od krwotocznego można liczyć na czułość w wysokości 85,6% i swoistość 76,3%, a wyniki te przewyższają możliwości tomografii komputerowej. Udowodniono, że nie istnieje zależność między poziomami ekspresji wymienionych miRNA a objętością i patogenezą udaru niedokrwinnego. Należy też podkreślić, że poziomy wszystkich trzech mikroRNA zależały od liczby płytek krwi [36, 40].

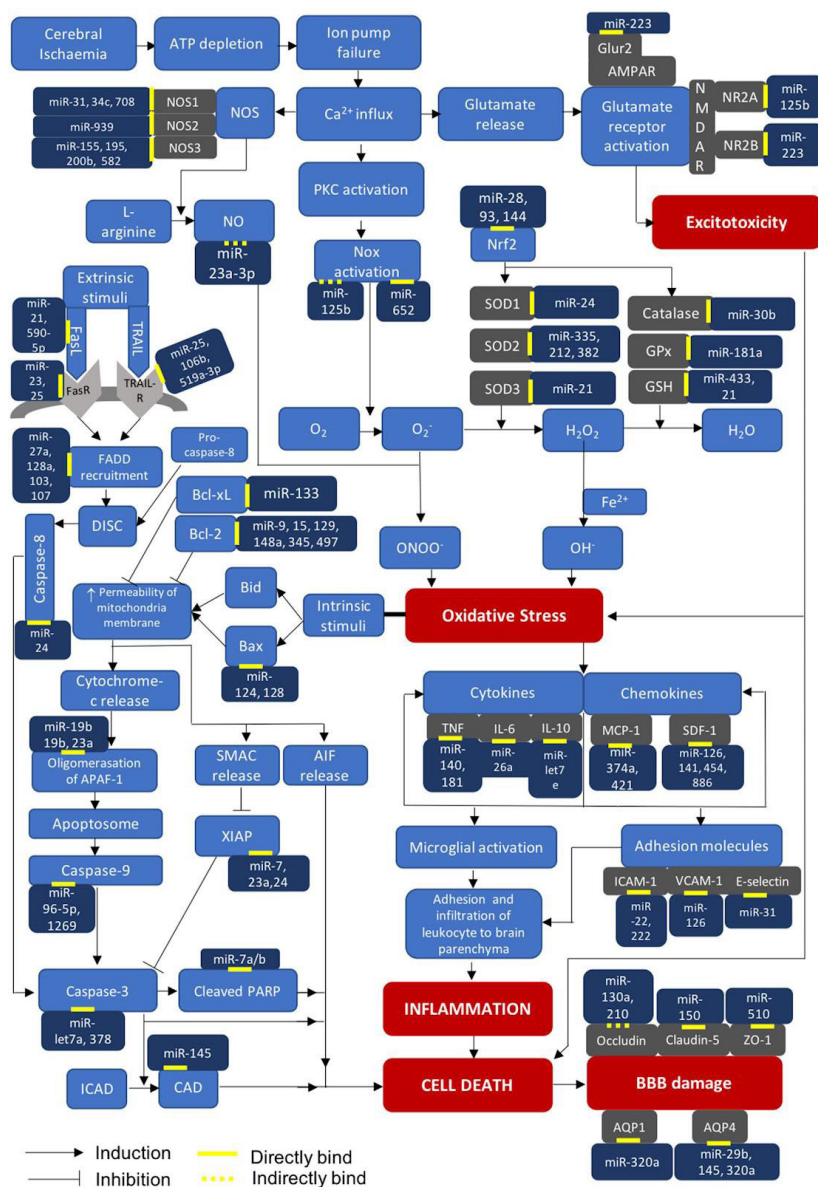


Rycina 8. Na rycinie przedstawiono wzrost lub spadek ekspresji poszczególnych miRNA u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym i udarem niedokrwinnym w różnej skali czasowej [33]

Z kolei Wang et al. zaobserwował, że poziomy miRNA-221-3p i miRNA-382-5p w surowicy były niższe u pacjentów z udarem niedokrwinnym niż w grupie kontrolnej obejmującej ludzi zdrowych, co stawia także te mikroRNA w roli potencjalnych biomarkerów. Wartości AUC wyniosły

odpowiednio 0,810 dla miRNA-221-3p i 0,748 dla miRNA-382-5p. Nie wykazano związku pomiędzy poziomami wymienionych miRNA a stopniem ciężkości udaru [36, 41].

Niewątpliwie zmiany w poziomach ekspresji poszczególnych miRNA mogą stanowić przyszłość dla diagnostyki udarów mózgu. Przytoczone przykłady innowacyjnych badań naukowych nad mikroRNA w roli potencjalnych biomarkerów udaru niedokrwinnego to zaledwie kropla w morzu tego typu obiecujących prac.



❖ Rycina 9. Na rycinie widoczny jest związek pomiędzy miRNA a głównymi mechanizmami związanymi z udarem niedokrwiennym; AMPAR - receptor kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego ; APAF-1 - czynnik 1 aktywujący proteazy apoptotyczne; AQP1 - akwaporyna 1; AQP4 - akwaporyna 4; Bcl-2 - B-cell lymphoma-2; Bcl-xL B-cell lymphoma-extra large; CAD - DNaza aktywowana kaspazą; DISC - kompleks sygnalizacyjny indukujący śmierć; FADD - związane z Fas białko z domeną śmierci; FasL - ligand Fas; FasR - receptor Fas; Glur-2 - receptor glutaminianowy 2; GPx - peroksydaza glutationowa; GSH - glutation; ICAD - inhibitor DNazy aktywowanej kaspazą; ICAM-1 - międzykomórkowa molekula adhezyjna-1; MCP-1 - białko chemotaktyczne monocytów 1; miRNA - mikroRNA; NMDAR - receptor kwasu N-metylo-D-asparaginowego; NOS - syntaza tlenu azotu; Nox - NADPH oksydaza; Nrf-2 - czynnik jądrowy erytroidalny 2; PARP - polimeraza poli(ADP-rybozy); PKC - kinaza białkowa C; SDF-1 - czynnik pochodzenia stromalnego 1; SMAC - drugi mitochondrialny aktywator kaspaz; SOD - dysmutaza ponadtlenkowa; TNF - czynnik martwicy nowotworów; TRAIL - związany z czynnikiem martwicy nowotworów ligand indukujący apoptozę; TRAIL-R - receptor związanego z czynnikiem martwicy nowotworów liganda indukującego apoptozę; VCAM-1 - cząsteczka adhezyjna komórek naczyńnicowych 1; XIAP - inhibitor apoptozy sprzężony z chromosomem X, ZO-1 - białko ścisłego złącza-1 [36]

4.2. Fragmenty pochodzące z tRNA (tRFs)

Najważniejszą funkcją transportującego RNA (tRNA) jest jego udział w biosyntezie białek poprzez dostarczanie aminokwasów do rybosomu, w celu umożliwienia przetłumaczenia informacji zawartej w matrycowym RNA (mRNA) na odpowiedni łańcuch polipeptydowy [42]. Ta opisana w wielkim skrócie rola transportującego RNA jest najbardziej znana, ale nie jedyna, gdyż tRNA i fragmenty z niego pochodzące (ang. tRNA-derived fragments, tRFs) pełnią także funkcje regulacyjne w procesach związanych z ekspresją genów i kontrolą translacji [43, 44].

Badania Nguyen et al. ukazują, że obecne w osoczu małe niekodujące RNA (sncRNA) mogą stanowić wczesne biomarkery użyteczne do rozróżniania ostrego udaru niedokrwiennego, udaru krwotocznego i schorzeń imitujących udar (ang. stroke mimics, SM). W tym celu najbardziej przydatne okazały się właśnie tRFs. Co więcej, opisano model składający się z trzech tRF o zadowalającym potencjale diagnostycznym do różnicowania udaru niedokrwiennego od grupy kontrolnej, SM i krwotoku śródmózgowego. Dalej badacze postawili interesującą hipotezę, że tRFs można wykryć we krwi pełnej - bez niszczenia błon komórkowych i pęcherzykowych, a zatem pomijając etapy takie jak liza, ultrawirowanie, izolacja RNA i PCR, co zdecydowanie

przyspieszyłoby diagnostykę oraz skróciłoby czas od wystąpienia pierwszych objawów udaru do rozpoczęcia leczenia. Niestety, za istotne ograniczenie danych badań należy uznać małą liczebność kohort [44], jednakże wciąż tRFs w roli markerów wydaje się być atrakcyjną propozycją.

4.3. Nanociała

Hassanzadeh-Ghassabeh et al. definiuje nanociała (ang. nanobodies, Nbs) jako rekombinowane, specyficzne dla antygeny, jednodomenowe, zmienne fragmenty przeciwciał wielbłądowatych zawierających wyłącznie łańcuch ciężki [45].

Innowacyjnym pomysłem Jank et al. jest chęć wykorzystania obrazowania molekularnego wspomagane nanociałami do diagnostyki UM [34]. Wskazane zostały nawet próby zastosowania Nbs w diagnostyce różnych schorzeń np. oparte na nanociałach sondy obrazujące do PET-CT (ang. positron emission tomography – computed tomography, pozytonowa tomografia emisyjna – tomografia komputerowa) i SPECT (ang. single-photon emission computed tomography, tomografia emisyjna pojedynczych fotonów), ukierunkowane na VCAM-1 (ang. vascular cell adhesion molecule 1 - cząsteczka adhezyjna komórek naczyńnych 1) i dostarczające ważnych informacji na temat blaszki miażdżycowej [34, 46] czy też wyznakowane fluorochromem nanociała umożliwiające wizualizację zewnątrzkomórkowych złogów amyloidu i wewnątrzkomórkowych spletków neurofibrylarnych białka tau w mózgu osób z otępieniem typu Alzheimer [34, 47]. Jak dotąd proces zapalny towarzyszący udarowi mózgu nie został zobrazony z wykorzystaniem Nbs [34], ale sam pomysł na takie wykorzystanie nanociał jest interesujący.

5. PODSUMOWANIE

W przypadku wystąpienia udaru mózgu niezwykle istotne jest jak najszybsze postawienie trafnej diagnozy, celem niezwłocznego wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego - zgodnie z zasadą "czas to mózg". Poza badaniami podstawowymi, istotą diagnostyki UM są badania neuroobrazowe - TK i MRI oraz ich modyfikacje. Liczne badania naukowe dowodzą, że proces diagnostyczny może zostać usprawniony dzięki nowym biomarkerom - poszczególnym miRNA lub tRFs, a także nowoczesnym odczytnikom takim jak nanociała. Wymienione innowacyjne metody mają na celu skrócenie czasu potrzebnego do przeprowadzenia diagnostyki oraz zwiększenie precyzji

w różnicowaniu typów udarów. Niewątpliwie te pionierskie rozwiązania wyznaczają nowy, obiecujący kierunek w diagnostyce UM.

REFERENCJE

1. Dariusz Lewera, Zrozumieć Udar Mózgu. Wrocław, Wydawnictwo Continuo, 2018.
2. World Health Organization. The top 10 causes of death. Who.int. Published December 9, 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. Aho, K, Harmsen, P, Hatano, S, Marquardsen, J, Smirnov, VE, Strasser, T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ 1980; 58: 113–130
4. Filip Raciborski, Mariusz Gujski, Gawińska E, et al. Udary Mózgu: Rosnący Problem W Starzejącym Się Społeczeństwie. Instytut Ochrony Zdrowia; 2016.
5. Andrzej Szczeklik, Piotr Gajewski, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Polski Instytut Evidence Based Medicine. Interna Szczeklika 2020/21: Mały Podręcznik. Medycyna Praktyczna; 2020.
6. Wiszniewska M, Kobayashi A, Członkowska A. Postępowanie w udarze mózgu Skrót Wytycznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. Polski Przegląd Neurologiczny. 2012;8(4):161-175. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/33951/24918
7. Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, Członkowska A, et al. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. Polski Przegląd Neurologiczny. 2019;15(A):1-156. doi:10.5603/ppn.2019.0001
8. Kadir, R. R. A., Alwjwaj, M., & Bayraktutan, U. (2020). MicroRNA: An Emerging Predictive, Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Strategy in Ischaemic Stroke. Cellular and Molecular Neurobiology. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-01028-5>
9. Murray CJL, Acharya AK. Understanding DALYs. Journal of Health Economics. 1997;16(6):703-730. doi:10.1016/s0167-6296(97)00004-0

10. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1562.
11. Kaźmierski R. Diagnostyka i leczenie chorych w ostrej fazie udaru niedokrwinnego mózgu. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2014;8:62-75. Dostęp dn. 04.04.2021.
https://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2016/05/201401_AiR_006.pdf
12. Mazur R, Świerkocka-Miastkowska M. Diagnostyka wczesnego okresu udaru mózgu. *Choroby Serca i Naczyń*. 2005;2(3):136-141. Accessed March 22, 2021. https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/12199
13. Khurana D, Padma MV, Bhatia R, et al. Recommendations for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement for Healthcare Professionals from the Indian Stroke Association. *Journal of Stroke Medicine*. 2018;1(2):79-113. doi:10.1177/2516608518777935
14. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *BMJ*. Published online February 13, 2020;l6983. doi:10.1136/bmj.l6983
15. Richards CT, Huebinger R, Tataris KL, et al. Cincinnati Prehospital Stroke Scale Can Identify Large Vessel Occlusion Stroke. *Prehospital Emergency Care*. 2018;22(3):312-318. doi:10.1080/10903127.2017.1387629
16. Nor AM, McAllister C, Louw SJ, et al. Agreement Between Ambulance Paramedic- and Physician-Recorded Neurological Signs With Face Arm Speech Test (FAST) in Acute Stroke Patients. *Stroke*. 2004;35(6):1355-1359. doi:10.1161/01.str.0000128529.63156.c5
17. Bhaumik S, Hannun M, Dymond C, et al. Prehospital Triage Tools across the World: A Scoping Review of the Published Literature. Published online January 27, 2021. doi:10.21203/rs.3.rs-153478/v1
18. Crowe RP, Myers JB, Fernandez AR, Bourn S, McMullan JT. The Cincinnati Prehospital Stroke Scale Compared to Stroke Severity Tools for Large Vessel Occlusion Stroke Prediction. *Prehospital Emergency Care*. 2020;25(1):67-75. doi:10.1080/10903127.2020.1725198

19. Llanes JN, Kidwell CS, Starkman S, Leary MC, Eckstein M, Saver JL. The Los Angeles Motor Scale (LAMS): a new measure to characterize stroke severity in the field. *Prehospital emergency care : official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors*. 2004;8(1):46-50. doi:10.1080/312703002806
20. Hasan TF, Rabinstein AA, Middlebrooks EH, et al. Diagnosis and Management of Acute Ischemic Stroke. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(4):523-538. doi:10.1016/j.mayocp.2018.02.013
21. Ortiz GA, L. Sacco R. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online*. Published online September 29, 2014. doi:10.1002/9781118445112.stat06823
22. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12). doi:10.1161/str.0000000000000211
23. Okrój-Lubecka J, Szurowska E, Kozera G. Metody neuroobrazowania ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu w praktyce klinicznej. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2015;9(6):460-470. Accessed April 2, 2021. https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/44506/30747
24. Witkowski G, Ryglewicz D. CT perfuzyjne w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu - czy może zastąpić ocenę penumbry za pomocą MRI? *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008;4(A):61-62. Accessed April 2, 2021. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/20035/15738
25. Szarmach A, Szurowska E, Kozera G, Studniarek M. Współczesne metody diagnostyki obrazowej zmian udarowych w obrębie struktur mózgowych tylnego dołu czaszki. *Udar Mózgu Problemy Interdyscyplinarne*. 2008;10(1):27-39. Accessed April 2, 2021. <https://journals.viamedica.pl/um/article/view/33709/24751>
26. Podlasek A, Kobayashi A, Grunwald IQ. Skala ASPECTS w udarze niedokrwinnym. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2018;14(4):222-229. Accessed April 2, 2021. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/62717/47946

27. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Demchuk AM. The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned?. *Int J Stroke*. 2009;4(5):354-364. doi:10.1111/j.1747-4949.2009.00337.x
28. Alwalid OAA. MCA - Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) illustration | Radiology Case | Radiopaedia.org. Radiopaedia. Accessed April 7, 2021. <https://radiopaedia.org/cases/mca-alberta-stroke-program-early-ct-score-aspects-illustration?lang=us>
29. Thapa S. Middle cerebral artery territory in ASPECTS study | Radiology Case | Radiopaedia.org. Radiopaedia. Accessed April 7, 2021. <https://radiopaedia.org/cases/middle-cerebral-artery-territory-in-aspects-study-1>
30. Alfke K, Jensen U, Pool C, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography in stroke diagnostics: additional information compared with time-of-flight magnetic resonance angiography?. *Clin Neuroradiol*. 2011;21(1):5-10. doi:10.1007/s00062-010-0039-0
31. Mao Y-T, Mitchell P, Churilov L, Dowling R, Dong Q, Yan B. Early Recanalization Postintravenous Thrombolysis in Ischemic Stroke with Large Vessel Occlusion: A Digital Subtraction Angiography Study. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22(8):643-647. doi:10.1111/cns.12549
32. Mazya MV, Ahmed N, Azevedo E, et al. Impact of Transcranial Doppler Ultrasound on Logistics and Outcomes in Stroke Thrombolysis: Results From the SITS-ISTR. *Stroke*. 2018;49(7):1695-1700. doi:10.1161/STROKEAHA.118.021485
33. Vijayan M, Reddy PH. Peripheral biomarkers of stroke: Focus on circulatory microRNAs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2016;1862(10):1984-1993. doi:10.1016/j.bbadis.2016.08.003
34. Jank L, Pinto-Espinoza C, Duan Y, Koch-Nolte F, Magnus T, Risiek B. Current Approaches and Future Perspectives for Nanobodies in Stroke Diagnostic and Therapy. *Antibodies*. 2019;8(1):5. doi:10.3390/antib8010005
35. Conrad R, Barrier M, Ford LP. Role of miRNA and miRNA processing factors in development and disease. *Birth Defect Res C*. 2006;78(2):107-117. doi:10.1002/bdrc.20068

36. Kadir RRA, Alwjaj M, Bayraktutan U. MicroRNA: An Emerging Predictive, Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Strategy in Ischaemic Stroke. *Cell Mol Neurobiol*. Published online December 24, 2020. doi:10.1007/s10571-020-01028-5
37. Xu W, Gao L, Zheng J, et al. The Roles of MicroRNAs in Stroke: Possible Therapeutic Targets. *Cell Transplant*. 2018;27(12):1778-1788. doi:10.1177/0963689718773361
38. Vasudeva K, Munshi A. miRNA dysregulation in ischaemic stroke: Focus on diagnosis, prognosis, therapeutic and protective biomarkers. *Eur J Neurosci*. 2020;52(6):3610-3627. doi:10.1111/ejn.14695
39. Yang Z-B, Li T-B, Zhang Z, et al. The Diagnostic Value of Circulating Brain-specific MicroRNAs for Ischemic Stroke. *Intern Med*. 2016;55(10):1279-1286. doi:10.2169/internalmedicine.55.5925
40. Tiedt S, Prestel M, Malik R, et al. RNA-Seq Identifies Circulating miR-125a-5p, miR-125b-5p, and miR-143-3p as Potential Biomarkers for Acute Ischemic Stroke. *Circ Res*. 2017;121(8):970-980. doi:10.1161/circresaha.117.311572
41. Wang Y, Ma Z, Kan P, Zhang B. The Diagnostic Value of Serum miRNA-221-3p, miRNA-382-5p, and miRNA-4271 in Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(5):1055-1060. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.019
42. Kirchner S, Ignatova Z. Emerging roles of tRNA in adaptive translation, signalling dynamics and disease. *Nat Rev Genet*. 2014;16(2):98-112. doi:10.1038/nrg3861
43. Li S, Xu Z, Sheng J. tRNA-Derived Small RNA: A Novel Regulatory Small Non-Coding RNA. *Genes*. 2018;9(5):246. doi:10.3390/genes9050246
44. Nguyen TTM, van der Bent ML, Wermer MJH, et al. Circulating tRNA Fragments as a Novel Biomarker Class to Distinguish Acute Stroke Subtypes. *IJMS*. 2020;22(1):135. doi:10.3390/ijms22010135
45. Hassanzadeh-Ghassabeh G, Devoogdt N, De Pauw P, Vincke C, Muyldermans S. Nanobodies and their potential applications. *Nanomedicine*. 2013;8(6):1013-1026. doi:10.2217/nnm.13.86

46. Bala G, Blykers A, Xavier C, et al. Targeting of vascular cell adhesion molecule-1 by ¹⁸F-labelled nanobodies for PET/CT imaging of inflamed atherosclerotic plaques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):1001-1008. doi:10.1093/ehjci/jev346
47. Li T, Vandesquille M, Koukouli F, et al. Camelid single-domain antibodies: A versatile tool for in vivo imaging of extracellular and intracellular brain targets. *Journal of Controlled Release*. 2016;243:1-10. doi:10.1016/j.jconrel.2016.09.019

FARMAKOLOGICZNE METODY LECZENIA UDARU - BIEŻĄCE STANDARDY, INNOWACJE I POTENCJALNA ŚCIEŻKA ROZWOJU NA WYBRANYCH PRZYKŁADACH

Paulina Eizerman, Angelika Garbacik, Gabriela Szpila, Patrycja Piłat

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

Abstrakt:

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia udar mózgu jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów i niepełnosprawności na całym świecie. Jako stan zagrożenia życia wymaga on szybkiego rozpoznania i niezwłocznej reakcji. Farmakoterapia wdrożona w pierwszych godzinach od wystąpienia incydentu zwiększa szanse na przeżycie, jest również podstawą dla procesu odzyskiwania przez pacjenta sprawności i prewencji ponownego wystąpienia udaru. Złotym standardem postępowania farmakologicznego w przypadku chorego, u którego stwierdzono udar niedokrwienny (ok. 80% wszystkich udarów) jest tromboliza z udziałem tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA). Leczenie to jest jednak ograniczone przez wąskie okno czasowe - kluczową rolę odgrywają pierwsze godziny po wystąpieniu udaru (do 4,5 h - późniejsze działania są nieskuteczne). Aktualnie prowadzone są badania mające na celu wydłużenie tego okna, poszukiwana jest również alternatywa dla tPA - nowym trombolitykiem mogą okazać się nanociała. Najnowsze prace badawcze nad potencjalnymi metodami interwencji farmakologicznej w przypadku udaru koncentrują się w szczególności na hamowaniu mechanizmów uszkodzenia bariery krew-mózg. Rozpatrywany jest między innymi wpływ metaloproteinaz, reaktywnych form tlenu oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF. Obiecujące efekty przyniosły również dotychczasowe analizy neuroprotektoryjnych właściwości indukowanej hipotermii oraz wykorzystania nanocząsteczek jako systemów dystrybucji leków. Ze względu na stale wysoką śmiertelność i ryzyko ciężkich powikłań, poszukiwania nowoczesnych sposobów leczenia udaru są ważnym wyzwaniem dla medycyny XXI wieku. Celem poniższego artykułu jest omówienie aktualnie stosowanych metod interwencji farmakologicznej u pacjenta udarowego. Ponadto, stanowi on zestawienie najnowszych doniesień istotnych z punktu widzenia potencjalnej ścieżki rozwoju leczenia tego stanu.

Słowa kluczowe: udar mózgu, farmakoterapia, BBB, hipotermia, nanocząsteczki

Abstract:

In accordance with the World Health Organization, brain stroke is considered one of the most common causes of death or disability worldwide. Due to the fact that it is a life-threatening condition, a quick reaction combined with rapid diagnosis is necessary. Pharmacotherapy increases the possibility of survival, furthermore it becomes the basis in regaining agility, provided if initiated in the first hours of the occurrence of the incident. Thrombolysis induced by tissue plasminogen activator (tPA) is commonly referred to as the golden measure of pharmacological action in dealing with the victims of ischemic stroke (approximately 80% of cases). Such treatment however is limited by a narrow time window - first hours after the occurrence of stroke are the most significant (up to 4,5 h - actions conducted further than that are ineffective). Studies are being conducted to extend this window, furthermore, alternatives to tPA are sought - nanobodies might play such a role. Most recent scientific research over potential pharmacological intervention methods in dealing with stroke focus particularly on inhibiting harming mechanisms of blood-brain barrier - the influence of metalloproteinases, reactive oxygen species and vascular endothelial growth factor VEGF, among other methods, are considered as such. The analyzes of the neuroprotective properties of induced hypothermia and the use of nanoparticles conducted so far have been giving promising results as well. Active research on treating stroke is considered an important field for medicine in the 21st Century, due to high mortality and risk of severe complications of the disease. The purpose of this article is to review currently applied pharmacological intervention methods conducted on stroke patients. Furthermore, latest reports important for hypothetical avenues of curing stroke will be listed in the paper as well.

Keywords: stroke, pharmacotherapy, BBB, hypothermia, nanoparticles

1. WSTĘP

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), udar mózgu jest to “nagle wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, które są spowodowane wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi, trwające dłużej niż 24h lub do zgonu, niespowodowane inną przyczyną niż naczyniowa” [1]. Najbardziej powszechny jest podział udarów ze względu na patomechanizm. Zgodnie z nim, wyróżnia się udar niedokrwienny (ang. ischemic stroke, IS) którego najczęstszą przyczyną jest zamknięcie tętnicy i ograniczenie dopływu krwi do mózgu, udar krwotoczny spowodowany krwawieniem wewnątrzczaszkowym - krwotokiem śródmózgowym (ang. intracerebral hemorrhage, ICH) lub podpajęczynówkowym (ang. subarachnoid hemorrhage, SAH), a także udar żylny, który bywa następstwem zakrzepicy żył mózgowych (ang. cerebral venous thrombosis, CVT) lub zatok żylnych opony twardej (ang. dural venous sinus thrombosis, DVST) [2].

Dane WHO wskazują, że udary odpowiadają za 11% wszystkich zgonów, zajmując drugie miejsce na liście najczęstszych przyczyn zgonów na świecie [3]. Pomimo, że problem ten wydaje się być powszechny, w Polsce blisko

65% chorych doświadczających udaru mózgu zwleka z wezwaniem pomocy medycznej [4,5], co jest zjawiskiem bardzo negatywnym. Dla przykładu - istotnym ograniczeniem terapii fibrynolitycznej, uważanej za najskuteczniejszą farmakologiczną metodę leczenia udaru niedokrwiennego, jest czas, co idealnie obrazuje stwierdzenie: "strata czasu, to strata mózgu" [6,7]. Niestety, tkankowy aktywator plazminogenu może być zastosowany tylko w przeciągu 4,5 godzin od wystąpienia pierwszych objawów IS, czego konsekwencją jest fakt, że zaledwie <10% pacjentów otrzymuje leczenie trombolityczne na czas [6], a spośród nich, korzyści osiąga tylko jeden na trzech pacjentów leczonych alteplazą w ciągu 3h od wystąpienia objawów i jeden na sześciu leczonych w ciągu 4,5h [7]. Dane te ukazują, jak istotne jest poszukiwanie metod umożliwiających wydłużenie czasowego okna terapeutycznego i odkrywanie nowatorskich sposobów leczenia.

Pomimo trudności, na przestrzeni lat znacznej poprawie uległa dostępność i jakość leczenia udarów w fazie ostrej i podostrej, dzięki czemu znacznie wzrosła liczba osób, którym udaje się przeżyć udar [8]. Ogromną rolę odegrały tutaj oddziały i pododdziały udarowe integralnie i funkcjonalnie powiązanie z oddziałami neurologii. Dzięki realizowanej na nich kompleksowej opiece medycznej obejmującej szybką diagnostykę, jak najszybsze włączenie swoistego leczenia, dostęp do terapii endowaskularnej i dekompresyjnej hemikraniektomii, a także wczesne rozpoczęcie rehabilitacji, farmakologiczną prewencję wtórną udaru oraz edukację pacjenta, możliwe było zmniejszenie ryzyka zgonów aż o 19% w porównaniu do rezultatów leczenia uzyskiwanych na oddziałach internistycznych [5]. Warto wspomnieć, że na obszarach z ograniczonym dostępem do specjalistycznej opieki po udarze, jakość opieki poprawia telemedycyna [9].

2. ZABEZPIECZENIE PODSTAWOWYCH FUNKCJI ŻYCIOWYCH I POSTĘPOWANIE WCZESNOSZPITALNE

W przypadku podejrzenia udaru mózgu nie powinno się podawać żadnych leków, nie zaleca się również leczenia nadciśnienia, gdyż ratownik nie jest w stanie określić dokładnych wartości ciśnienia tętniczego, które różnią się w udarze krwotocznym, niedokrwiennym i niedokrwiennym kwalifikowanym do leczenia trombolitycznego [10,12] oraz zastosowanie takiego leczenia mogłoby wiązać się z ryzykiem nagłego spadku ciśnienia tętniczego [11]. Należy także unikać podawania płynów zawierających glukozę lub dekstrozę [12]. Kontrowersje budzi również włączanie osmoterapii i podawanie pacjentowi

steroidów. Jeśli stan chorego tego wymaga, możliwe jest wdrożenie postępowania przedstawionego w tabeli 1. [10].

Tabela 1. W tabeli przedstawiono przykładowe leczenie w fazie przedszpitalnej pacjenta z podejrzeniem udaru mózgu [10]

Stwierdzenie hipoksemii (<92%) - podaż donosowa tlenu (3-6 l/min)
Stwierdzona hipoglikemia - niezwłoczna podaż stężonej glukozy <i>i.v.</i>
Podaż płynów fizjologicznych - 0,9% NaCl, unikać stosowania płynów hipotonicznych (nasilają obrzęk mózgu) oraz preparatów glukozy
Środki przeciwgorączkowe, gdy temperatura wynosi > 37,5°C
Leczenie przeciwochrząstkowe (tylko u chorych z objawami wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego) - uniesienie głowy o 30°, infuzja 10% glicerolu lub 20% mannitolu. Glikokortykosteroidy nie są zalecane.
Leczenie przeciwdrgawkowe: doraźne stosowanie standardowych leków szybko działających (benzodiazepiny <i>i.v.</i>)
Ciepłota ciała: nie obniżać ciśnienia tętniczego, jeżeli jego wartości są niższe niż 220/120 mmHg (udar niedokrwienny) lub 180/110 mmHg (udar krwotoczny); zalecane leki: labetalol, urapidyl <i>i.v.</i> lub captopril <i>p.o.</i> ; przy hipotonii - krystaloidy (HAES), ewentualnie aminy presyjne

2.1. Układ sercowo-naczyniowy

U pacjentów z udarem mózgu istotne jest utrzymanie ciśnienia tętniczego na optymalnym poziomie i niedopuszczenie, aby było zbyt niskie. W celu zapewnienia efektywnego leczenia, powinno się także utrzymywać odpowiednią pojemność minutową, rzut i częstotliwość rytmu serca pacjenta. Zaleca się więc stosowanie leków inotropowych m.in. dopaminy, dobutaminy i noradrenaliny [13].

2.2. Gospodarka węglowodanowa

Glukoza we krwi powinna być mierzona u każdego pacjenta z podejrzeniem udaru mózgu, ponieważ objawy hipoglikemii mogą imitować objawy udaru [11], a podwyższony poziom może przyczynić się do gorszego rokowania wśród chorych. Czasem potrzebne jest podanie insuliny, jednak nie powinno się obniżać glikemii poniżej 6,1 mmol/l [13].

2.3. Niewydolność oddechowa

W leczeniu ostrej fazy udaru mózgu ważne jest utrzymanie odpowiedniego poziomu tlenu we krwi [13]. U pacjentów z poziomem $\text{SaO}_2 < 95\%$ sugeruje się podawanie O_2 miareczkowanego w celu utrzymania normoksji [11].

2.4. Temperatura ciała

Wysoka temperatura może się utrzymywać do dwóch dni po wystąpieniu objawów udaru i sprawia, że rokowanie jest niekorzystne, gdyż wpływa na wzrost ogniska zawałowego [13]. Powodem tego jest prawdopodobnie zwiększone zapotrzebowanie metaboliczne, zwiększone uwalnianie neuroprzekaźników i zwiększona produkcja wolnych rodników [14].

2.5. Gospodarka wodno-elektrolitowa

Należy utrzymywać bilans płynów na poziomie lekko poniżej zera i codziennie go kontrolować. Roztwory NaCl i glukozy mogą powodować nasilenie obrzęku mózgu, więc nie zaleca się podawania ich choremu [13].

3. UDAR NIEDOKRWIENNY A KRWOTOCZNY- CIŚNIENIE TĘTNICZE

„Podwyższone wartości ciśnienia, czyli ciśnienie skurczowe (SBP, systolic blood pressure) > 140 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe (DBP, diastolic blood pressure) > 90 mmHg, w ciągu pierwszych 24 godzin, stwierdza się u około 80% pacjentów z udarem niedokrwiennymi oraz 75% z udarem krwotocznym” [15].

3.1. Udar niedokrwienny

U większość pacjentów, w pierwszych dniach po wystąpieniu objawów udaru, dochodzi do spadku ciśnienia tętniczego lub nawet do jego normalizacji. Jednak należy pamiętać, że wysokie ciśnienie niesie za sobą złe rokowanie i powinno się wdrożyć leczenie, gdy jego wartość przekracza 180/100 mmHg u chorych z rozpoznany wcześniej nadciśnieniem tętniczym, a u osób z prawidłowym ciśnieniem przed udarem mózgu wartość ta nie powinna przekraczać 160–180/90–100 mmHg [16].

Jeśli pacjent będzie leczony trombolitycznie, należy obniżyć ciśnienie do optymalnych wartości przedstawionych w tabeli 2. [5].

Tabela 2. W tabeli ukazano postępowanie mające na celu obniżenie ciśnienia tętniczego w udarze mózgu *Lek dostępny w Polsce jedynie w ramach procedury importu docelowego; BP (blood pressure) — ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze [5]

Chorzy niekwalifikujący się do leczenia trombolitycznego	Chorzy zakwalifikowani do leczenia trombolitycznego przy BP > 185/110 mmHg
BP ≤ 220 mmHg i DBP ≤ 120 mmHg - nie leczyć, z wyjątkiem współwystępowania: - rozwarstwienia aorty - świeżego zawału serca - obrzęku płuc - encefalopatii nadciśnieniowej - ostrej niewydolności nerek	Przed leczeniem rt-PA: - urapidyl 10–50 mg dożylnie w bolusie lub - labetalol* 10–20 mg dożylnie przez 1–2 min lub - nikardypina* 5 mg/h dożylnie we wlewie ciągłym; można zwiększać co 5–15 min o 2,5 mg/h (maksymalna dawka 15 mg/h) aż do uzyskania pożądanego efektu. Wówczas zmniejszyć do 3 mg/h
SBP > 220 mmHg i/lub DBP 121–140 mmHg - obniżyć wartość początkową o 15–25% (dalsza redukcja w kolejnych dobach); w razie nieskuteczności jednego leku, można dodatkowo zastosować inny: - urapidyl 10–50 mg dożylnie w bolusie, następnie w razie potrzeby 5–40 mg/h we wlewie ciągłym - labetalol* 10–20 mg dożylnie przez 1–2 min, można powtarzać co 10 min do maksymalnej dawki 300 mg - nikardypina* 5 mg/h dożylnie we wlewie ciągłym; można zwiększać co 5–15 min o 2,5 mg/h (maks. dawka 15 mg/h) aż do uzyskania pożądanego efektu. Wówczas zmniejszyć do 3 mg/h;	W czasie leczenia należy wykonywać pomiar ciśnienia tętniczego u wszystkich pacjentów co 15 min przez 2 h, następnie co 30 min przez 6 h, później co godzinę przez 16 h: - jeśli SBP > 185 mmHg lub/i DBP > 110 mmHg (1 z poniższych) a) urapidyl 10–50 mg dożylnie w bolusie, następnie w razie potrzeby 5–40 mg/h we wlewie ciągłym; b) labetalol* 10 mg dożylnie przez 1–2 min, następnie w razie potrzeby 10–20 mg dożylnie co 10–20 min do maksymalnej dawki 300 mg lub wlew ciągły dożylny 2–8 mg/min; c) nikardypina* 5 mg/h dożylnie we wlewie ciągłym; można zwiększać co 5 min o 2,5 mg/h do dawki maksymalnej 15 mg/h - jeśli nie uda się obniżyć ciśnienia tętniczego ww. środkami i osiągnąć DBP < 140 mmHg, należy rozważyć podanie nitroprusydku sodu na początku w dawce 0,5 µg/kg mc./min we wlewie ciągłym dożylnym, następnie miareczkować do otrzymania pożądaných wartości ciśnienia tętniczego
- DBP > 140 mm Hg - nitroprusydek sodu* 0,5 µg/kg mc./min we wlewie ciągłym dożylnym z ciągłym monitorowaniem ciśnienia tętniczego - nitrogliceryna 5 mg dożylnie, a następnie 2–8 mg/h dożylnie we wlewie ciągłym	

3.2. Udar krwotoczny

Ciśnienie tętnicze jest zazwyczaj wyższe w udarze krwotocznym niż w innych rodzajach udarów. W celu zmniejszenia krwawienia oraz zapobiegnięcia obrzękowi mózgu należy je obniżyć [16].

- Pacjent z nadciśnieniem tętniczym – przy wartości ciśnienia skurczowego powyżej 180 mmHg i/lub powyżej 105 mmHg ciśnienia rozkurczowego, należy wprowadzić leczenie w celu obniżenia tych wartości do 170/100 mmHg.

- Pacjent bez nadciśnienia tętniczego – jeśli ciśnienia skurczowe wynosi ponad 160 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe równa się 95 mmHg, należy obniżyć te wartości.

- Gdy pacjent wcześniej był leczony pod kątem nadciśnienia tętniczego, w przypadku wystąpienia udaru krwotocznego staramy się je obniżyć do 150/90 mmHg [4].

3.3. Leczenie

W ostrej fazie udaru mózgu może być stosowana tylko ograniczona liczba leków. Wynika to z faktu, że niektóre z nich charakteryzują się szybkim działaniem powodującym gwałtowny spadek ciśnienia np. furosemid, nifedypina. Agoniści receptorów α_2 -adrenergicznych np. klonidyna i α_1 -adrenergicznych np. prazosyna mogą wywołać hipotonię ortostatyczną, w związku z czym również nie są zalecane jako leki hipotensyjne. Uwagę przyciągają leki z grupy blokerów receptora angiotensyny II np. kandesartan i losartan. Z badań wynika, że u osób leczonych kandesartanem śmiertelność wynosiła 2,9%, a w grupie placebo aż 7,2% [15]. Obniżenie BP zmniejsza ryzyko ponownego wystąpienia udaru mózgu, a także kolejnych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [17].

4. WŁAŚCIWE LECZENIE TROMBOLITYCZNE

Wytyczne American Heart Association/ American Stroke Association z 2018 roku dotyczące wczesnego postępowania z pacjentami z ostrym udarem niedokrwiennym, klasyfikują interwencje stosowane w praktyce klinicznej ze względu na ich przydatność i siłę [18]. Zalecenia klasy I opisywane są jako te, w których interwencja „powinna być stosowana”, klasy IIa - „jest uzasadniona”, a IIb - „może być rozważana”. Wszystkie te trzy klasy obejmują sposoby

leczenia, których korzyści przeważają nad ryzykiem. Natomiast zalecenia klasy III nie powinny być stosowane, ponieważ w tym przypadku ryzyko przewyższa korzyści i dane metody mogłyby w ogóle nie pomóc pacjentowi lub wręcz pogorszyć jego stan zdrowia. Dla każdego zalecenia określono również jakość danych naukowych: klasa A - najbardziej wiarygodne dane (>1 badanie z randomizacją, metaanaliza badań z randomizacją lub min. 1 badanie z randomizacją, którego wynik znajduje potwierdzenie w miarodajnych analizach danych rejestrowych); klasa B R (R - randomizowane) – mniej wiarygodne dane, ale również na podstawie badań z randomizacją; klasa B NR (NR - nierandomizowane) - umiarkowanie wiarygodne dane na podstawie badań bez randomizacji; klasa C LD (LD - ograniczone dane) - na podstawie badań mających pewne braki lub uchybienia metodologiczne; klasa C EO (EO - opinia eksperta) – na podstawie opinii ekspertów, opartej na doświadczeniu klinicznym [19,20].

4.1. Tkankowy aktywator plazminogenu (tPA, alteplaza)

Leczenie udaru niedokrwinnego to przede wszystkim leczenie trombolityczne za pomocą tPA, które może być zastosowane dopiero po rozpoznaniu udaru niedokrwinnego w TK (tomografii komputerowej) lub MR (rezonansie magnetycznym) [13]. Wykazano, że tromboliza poprzez tPA powoduje poprawę neurologiczną i funkcjonalną u pacjentów z udarem, jednakże rozpoczęcie leczenia powyżej 4,5 godziny (tj. opóźnione leczenie) wiąże się z poważnymi skutkami ubocznymi, a w szczególności z transformacją krwotoczną [21] (transformacja krwotoczna odnosi się do spektrum krwotoków mózgowych związanych z niedokrwieniem [22]).

Alteplaza podawana dożylnie (rt-PAIV)

Siła zalecenia I, jakość badań naukowych A:

Alteplazę podawaną dożylnie (w dawce 0,9 mg/kg mc., maks. 90 mg w ciągu 60 minut; leczenie należy rozpocząć od podania 10% dawki w szybkim wstrzyknięciu dożylnym [bolusie] w ciągu 1 minuty) [23] zaleca się u pacjentów, u których lek można podać w ciągu 3 godzin od rozpoczęcia objawów lub domniemanego początku, kiedy widziano pacjenta jeszcze bez objawów [18]. Kryteria klasyfikacji do trombolizy pozwalają na jej przeprowadzenie u pacjentów: powyżej 18. roku życia [24], z ciężkimi objawami udaru, jak najszybciej jest to możliwe w oknie czasowym, z początkowym stężeniem glukozy >50 mg/dl, w przypadku stwierdzenia wczesnych zmian niedokrwiniennych o małej lub

umiarkowanej wielkości w TK bez środka cieniującego, przyjmujących przed wystąpieniem udaru lek przeciwplatek w monoterapii [19].

Siła zalecenia I, jakość badań naukowych B-R:

Należy podać alteplazę dożylnie u pacjentów, u których: objawy udaru są łagodne, ale powodują niesprawność (w ciągu 3h od początku udaru niedokrwienne), leczenie można rozpocząć w ciągu 3–4,5h od wystąpienia objawów, jeśli pacjent spełnia pozostałe kryteria, czyli: wiek ≤ 80 lat, nie stwierdzono cukrzycy, ani udaru z wynikiem ≤ 25 w skali NIHSS, pacjent nie przyjmuje doustnych antykoagulantów, region niedokrwienia nie zajmuje większego obszaru unaczynienia tętnicy mózgu środkowej niż $\frac{1}{3}$ [19,20,24,25].

Siła zalecenia I, jakość badań naukowych B-NR:

Alteplaza dożylna jest zalecana u pacjentów, u których: za pomocą leków hipotensyjnych można obniżyć ciśnienie tętnicze (przed podaniem alteplazy *i.v.* ciśnienie krwi pacjenta musi być stabilne i obniżone [26]), przed udarem prowadzona była terapia przeciwplatekowa i badania wskazują na większe korzyści z zastosowania alteplazy, niż ryzyka krwotoku śródmózgowego [19,20].

Siła zalecenia I, jakość badań naukowych C-LD:

Alteplazę *i.v.* zaleca się pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagającą hemodializy i prawidłowym aPTT (wskaźnik krzepliwości krwi) [19,20].

Przeciwwskazania: siła zalecenia III

Dożylnej alteplazy nie zaleca się u pacjentów z udarem niedokrwinnym, u których: czas rozpoczęcia objawów nie jest znany lub wystąpiły one >3 lub 4,5 godzin wcześniej, pacjent obudził się z objawami udaru, w badaniu TK rozpoznano świeży krwotok wewnątrzczaszkowy, brak wystarczających danych do zakwalifikowania pacjenta, zobrazowano w TK rozległe obszary hipodensyjności i rokowanie jest niekorzystne, w ostatnich 3 miesiącach wystąpił udar niedokrwienno lub ciężki uraz głowy, stwierdzono zawał pourazowy rozwijający się w ostrej fazie w czasie hospitalizacji, dokonano zabiegu wewnątrzczaszkowego lub otworzono kanał kręgowy w ostatnich 3 miesiącach, stwierdzono nowotwór złośliwy przewodu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego w ostatnich 21 dniach, stężenie płytek wynosi $<100\ 000/\text{mm}^3$, podano leczniczą dawkę heparyny drobnocząsteczkowej w ostatniej dobie, bezpośrednio podawano inhibitory trombiny lub czynnik Xa (z pewnymi

wyjatkami) lub inhibitory receptorów IIb/IIIa glikoproteiny, zdiagnozowano zakaźne zapalenie wsierdza lub rozwarstwienie łuku aorty lub śródmózgowy nowotwór wewnątrzczaszkowy [19,20].

Działania alteplazy i innych aktywatorów plazminogenu, takich jak streptokinaza i urokinaza, promuje trombolizę poprzez hydrolizę wiązania peptydowego arginina-walina w plazminogenu, tworząc aktywny enzym proteolityczny plazminę. Dlatego też alteplaza po podaniu dożylnym inicjuje miejscową fibrynolizę. FDA (Agencja Żywności i Leków) zatwierdziła stosowanie dożylnej alteplazy w 1996 r. na podstawie wyników badań dot. udaru mózgu przeprowadzonych przez NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) [27].

Podanie rt-PAIV zalecane jest w przypadku świeżego udaru niedokrwienego mózgu. Lek powinno się zastosować jak najszybciej, mieszcząc się w oknie czasowym 4,5 godzin. Rt-PAIV stosuje się w dawce 0,9 mg/kg mc., przy czym 10% dawki podaje się w bolusie przez 1–2 minuty, a pozostałą część - we wlewie dożylnym, przez godzinę. Pomimo wytycznych, w praktyce około 1/3 pacjentów leczonych na oddziałach z personelem doświadczonym w leczeniu trombolitycznym otrzymuje lek poza ścisłymi kryteriami [13,28].

Dotętnnicze leczenie trombolityczne (rt-PAIA)

Dotętnnicze leczenie trombolityczne (rt-PAIA) stosuje się w niedrożności dużych tętnic wewnątrzczaszkowych (tętnica środkowa i tętnica podstawna mózgu) oraz niedrożności tętnic szyjnej i kręgowej. Rt-PAIA podaje się do 6 godzin od wystąpienia choroby, w dawce 22 mg lub 0,3 mg/kg mc., gdy istnieją przeciwwskazania do trombolizy dożylnej oraz wtedy, gdy naczynie nie udrożni się po rt-PAIV lub dojdzie do szybkiego nawrotu udaru [13,29].

4.2. Kwas acetylosalicylowy (ASA)

ASA należy wprowadzić 24–48 h od rozpoczęcia udaru niedokrwienego (u chorych, u których podjęto leczenie trombolityczne – zwykle 24 h po podaniu alteplazy). Przed wprowadzeniem ASA należy wykluczyć krwawienie wewnątrzczaszkowe. Pacjentowi podaje się początkowo 150–300 mg/d, następnie 75–150 mg/d. U chorych po niewielkim udarze niedokrwinnym lub przemijającym ataku niedokrwinnym z dużym ryzykiem udaru, w profilaktyce wczesnego nawrotu można wprowadzić krótkotrwałe podwójne leczenie przeciwplatekcyjne ASA i kłopidogrelem (rozpoczęte 24 h po udarze

i kontynuowane przez 21 dni). Nie można jednak zapomnieć o tym, że ASA zwiększa ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego [23,30].

4.3. Heparyna niefrakcjonowana (HFN)

HFN podawana jest w dawce leczniczej u większości chorych unieruchomionych w udarze niedokrwiennym oraz w żylnym. Początkowo podaje się heparynę niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową w dawkach leczniczych, a następnie kontynuuje się leczenie antagonistami witaminy K (acenokumarem lub warfaryną) przez 3–12 miesięcy. Przeciwwskazaniem dla tej metody jest obecność rozległego zawału niedokrwiennego (np. obejmującego >50% obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu), nieopanowane nadciśnienie tętnicze, zaawansowane zaburzenia mikrokrążenia mózgowego, czy udar w przebiegu bakteryjnego zapalenia wsierdza. U pacjentów z ostrym krwotokiem śródmózgowym, którzy otrzymywali wcześniej heparynę niefrakcjonowaną, można podać siarczan protaminy w celu odwrócenia jej działania. Dawkowanie preparatu to 1 mg na 100 U heparyny (max. 50 mg). Siarczan protaminy można stosować w podobnych dawkach również u pacjentów otrzymujących heparynę drobnocząsteczkową, jednakże odwrócenie jej działania może być niekompletne [23,24].

4.4. Postępowanie w udarze krwotocznym

Leczenie pacjenta z krwotokiem śródmózgowym zależy od trzech głównych czynników.

W pierwszym przypadku, jeśli pacjent zażywa leki przeciwzakrzepowe (doustne antykoagulanty) oraz zdiagnozowano u niego zaburzenia krzepnięcia, należy ustalić, jakiego rodzaju preparaty były przez niego przyjmowane i podać takie substancje czynne, które nie wejdą z nimi w interakcje. Jeżeli chory cierpi na niedobór czynnika krzepnięcia lub nieprawidłową funkcję trombocytów, należy wdrożyć terapię substytucyjną. Gdy pacjent otrzymuje przewlekle doustne leki przeciwkrzepliwe, tj. acenokumarol lub warfaryna, należy je odstawić i wprowadzić substancje, które odwrócą ich efekt. Wcześniej w tym celu stosowano świeżo mrożone osocze (ang. fresh frozen plasma, FFP) w dawce 10–15 ml/kg masy ciała, które podwyższało o 15–20% stężenie czynników krzepnięcia (FFP podawano z witaminą K zmniejszającą ryzyko opóźnionych krwawień po lekach przeciwkrzepliwych), aktualnie stosuje się czynniki zespółu protrombiny (PCC). Ich przewagą jest szybsze działanie, mniejsza objętość

i większe bezpieczeństwo, ale taka terapia jest kosztowniejsza. PCC zwykle stosuje się w dawkach 1200–2400 j.m., a przy dużych krwawieniach – nawet 4800–6000 j.m. Doustne leki przeciwkrzepliwe, które nie są antagonistami witaminy K (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban), rzadko wywołują krwawienia śródczaszkowe. W razie ich wystąpienia należy zastosować zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII, preparaty PCC lub rekombinowany czynnik VIIa [24,31,32].

W drugim przypadku - gdy pacjent ma wysokie wartości ciśnienia skurczowego, obniżenie go do prawidłowej wysokości jest ważniejsze, niż rodzaj zastosowanego preparatu. Jest to bardzo ważny aspekt postępowania, ponieważ wysokie ciśnienie skurczowe wiąże się z większym ryzykiem powiększenia ogniska krwotocznego, pogorszenia stanu neurologicznego i może prowadzić do śmierci. “W praktyce w polskich warunkach stosuje się kaptopryl (12,5 mg podjęzykowo, można powtórzyć po 5–10 minutach), furosemid (20 mg *i.v.*, można powtórzyć po 5–10 minutach) lub urapidyl (kilkuminutowy bolus 25–50 mg *i.v.*, następnie pompa w przepływie 4–30 mg/godzinę). Nie należy stosować nitrogliceryny z uwagi na ryzyko rozszerzenia tętnic mózgowych i wtórnego powiększenia ogniska krwotocznego.” [24,33]

W trzecim przypadku, gdy krwotok śródmózgowy jest wtórny do malformacji naczyniowej (np. tętniaka) i stwierdzono wskazania do interwencji neurochirurgicznej, należy rozpocząć operację inwazyjną w celu ratowania życia. Kraniektomia odbarczająca z lub bez jednoczesnej ewakuacji krwiaka powoduje, że śmiertelność u pacjenta z krwotokiem nadnamiotowym spada, jeżeli stwierdzi się: krwiaka ze znacznym przesunięciem linii środkowej, śpiączkę, podwyższone ciśnienie śródczaszkowe, które nie odpowiada na leczenie farmakologiczne. Leczenie alteplazą nie jest w tym przypadku zalecane, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność terapii nie zostały uznane, pomimo niskiego ryzyka szkodliwości [24].

4.5. Okno terapeutyczne

Europejskie zalecenia leczenia ostrego udaru mózgu, rekomendują stosowanie rt-PAIV do 4,5 godziny od wystąpienia objawów, po spełnieniu wszystkich kryteriów włączenia i wyłączenia. Należy zaznaczyć, że badania ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) i ECASS II nie wykazały statystycznie istotnej przewagi rt-PA, gdy leczenie zastosowano w ciągu 6 godzin. Jednakże analiza zbiorcza poszczególnych danych z badań rt-PA potwierdziła,

że w 3-godzinny oknie czasowym, wcześniejsze rozpoczęcie leczenia daje lepsze wyniki [34].

Ze względu na dość wąskie okno terapeutyczne i liczne kryteria wykluczenia rt-PAIV metoda ta, w codziennej praktyce, stosowana jest u około 10% chorych na udar niedokrwienny mózgu i odbywa się na oddziałach udarowych. Powikłaniem tego leczenia może być wtórny krwotok śródczaszkowy. Należy zaznaczyć, że obecnie nie ma leku, który zatrzymałby działania niepożądane po zastosowaniu alteplazy. Wśród efektów ubocznych można wyróżnić reakcje anafilaktyczne, w tym również obrzęk naczynioruchowy (bezpośrednia aktywacja szlaku dopełniacza to powoduje) [35,36].

4.6. Koszty leczenia

Analizując bezpośrednie leczenie udarów mózgu realizowane w ramach finansowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ): A48 – kompleksowe leczenie udarów mózgu >7 dni w oddziale udarowym, A49 – udar mózgu – leczenie >3 dni, A50 – udar mózgu – leczenie, A51 – udar mózgu – leczenie trombolityczne >7 dni w oddziale udarowym (tabela 1.). “W okresie 2013–2018 można zaobserwować spadek liczby pacjentów leczonych z powodu udaru niedokrwiennego mózgu o 6,6%. Trend spadkowy występuje prawie we wszystkich województwach.” “W skali całego kraju trombolizę wykonano w 13,3% wszystkich hospitalizacji.” Rzeczywisty koszt leczenia udaru (całych hospitalizacji) w ujęciu w 2018 r. wynosił 630,4 mln, czyli ok. 1,5% wydatków NFZ zostało przeznaczonych na leczenie szpitalne [35].

Tabela 3. Tabela przedstawia liczbę pacjentów (w tys.), w przypadku których zrealizowano ww. świadczenia w okresie 2013–2018 w podziale na poszczególne województwa. Dane NFZ [35]

Województwo	2013	2018
Dolnośląskie	5,52	5,11
Kujawsko-Pomorskie	3,98	3,95
Lubelskie	4,48	3,95
Lubuskie	2,35	2,25
Łódzkie	5,85	5,13
Małopolskie	5,71	5,67
Mazowieckie	9,64	9,04
Opolskie	2,20	1,87

Podkarpackie	3,94	3,72
Podlaskie	2,23	1,99
Pomorskie	4,40	4,36
Śląskie	10,04	9,35
Świętokrzyskie	2,87	2,69
Warmińsko-Mazurskie	2,86	2,71
Wielkopolskie	6,72	6,07
Zachodniopomorskie	2,98	2,95
POLSKA	75,70	70,71

5. FARMAKOLOGICZNE METODY LECZENIA UDARU - WYBRANE INNOWACJE

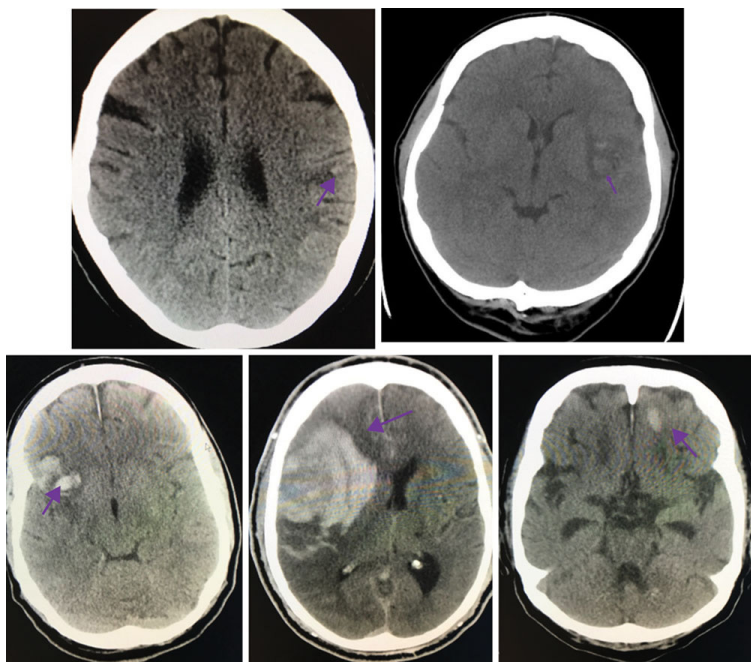
Podstawą dla aktualnych standardów farmakologicznego postępowania z pacjentem udarowym jest leczenie trombolityczne (tromboliza z udziałem tkankowego aktywatora plazminogenu, czyli tPA) [37], jednak metoda ta wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych [38], a możliwości jej zastosowania są ograniczone m.in. przez wąskie okno czasowe [38,39]. W przypadku zakrzepicy żył mózgowych (cerebral venous thrombosis, CVT) rutynowo podawana jest heparyna drobnocząsteczkowa [40,41], z kolei podczas udaru krwotocznego postępowanie skupia się na regulowaniu ciśnienia [13], jednak te działania również obarczone są licznymi restrykcjami. Ze względu na skalę problemu (wg. WHO udar jest jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności i zgonów na świecie [42]) badania nad nowymi metodami farmakoterapii udaru, tak jak i próby wydłużenia okresu od wystąpienia incydentu do wdrożenia leczenia stanowią wyzwanie dla współczesnej medycyny.

5.1. Wydłużenie okna czasowego dla tPA - inhibitory metaloproteinaz, kwas askorbinowy oraz czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego

Tromboliza z udziałem tPA jest podstawową metodą postępowania w stanie ostrym udaru, jednak jej ograniczenia czasowe i powikłania [38] (opóźnione podanie tPA wiąże się z 10- krotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia komplikacji krwotocznych [43]) są wykluczeniem dla części przypadków. W związku z tym, podejmowane są liczne próby zminimalizowania efektów ubocznych i wydłużenia wąskiego okna czasowego dla tPA i tym samym

zwiększenia limitu czasu na rozpoznanie, transport do szpitala i diagnostykę pacjenta.

Powikłania krwotoczne, czyli krwawienia do niedokrwionego obszaru mózgu widoczne na rycinie 1., powstają w wyniku uszkodzenia bariery krew-mózg (Blood-Brain Barrier, BBB) na drodze różnych mechanizmów m.in. poprzez zwiększenie reperfuzji, nadekspresję metaloproteinaz MMP-2, MMP-3, MMP-9 i wpływ na sygnalizację PDGFR α , receptora LRP, NF- κ B, HMGB-1, VEGF, PDGF-CC, NMDAR, APC, ROS, i RNS [44,45,46,47] (rycina 2.).

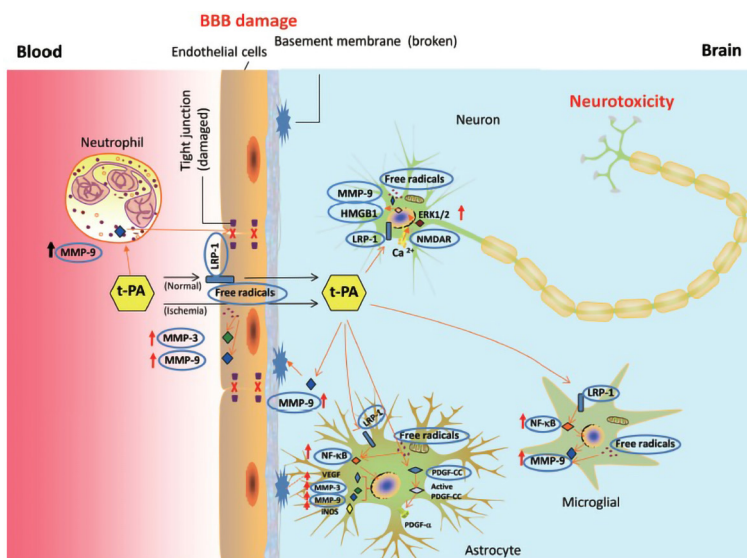


Rycina 1. Na rycinie przedstawiono radiograficzną klasyfikację przemiany krwotocznej - fioletowa strzałka wskazuje krwotok na każdym z rysunków [48]

Znajomość przyczyn uszkodzania BBB pozwala na dokładniejsze ich zbadanie i potencjalne wykorzystanie w prewencji powikłań krwotocznych przy farmakoterapii tPA.

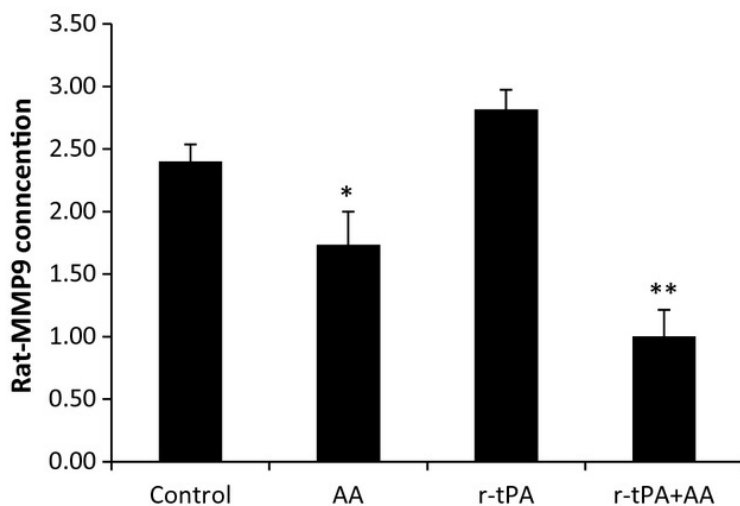
Jedną z możliwości jest zahamowanie indukowanej przez tPA nadreaktywności MMP [49]. Badania Lapchak et al. na królikach nowozelandzkich białych wykazały spadek częstości występowania powikłań krwotocznych po podaniu tPA, przy jednoczesnej administracji BB-94 (Batimastat, inhibitor MMP o szerokim spektrum) [50]. Z kolei wyniki eksperymentu Sumii et al.

dowodły, że u szczurów z indukowanym niedokrwieniem zatorowym podaż tPA w kombinacji z BB-94 spowodowała znaczne zmniejszenie ogniska krwotocznego w stosunku do zwierząt, którym aplikowane było wyłącznie tPA [51]. Obiecujące efekty zaobserwowano również podczas podania minocykliny - tetracykliny hamującej głównie MMP-9. W tym przypadku udało się zredukować skalę powikłań krwotocznych po opóźnionej administracji tPA (po 6 h) przy jednoczesnym podaniu tego leku [52]. Wyniki badań na zwierzętach stanowią podstawę dla dalszych dociekań w kierunku wydłużania okna czasowego przez zastosowanie inhibitorów MMP i możliwego rozwiązania tego problemu.



Rycina 2. Na rycinie przedstawiono mechanizmy uczestniczące w neurotoksyczności i uszkodzeniu bariery krew-mózg przez tPA. t-PA oddziałuje na neutrofile, komórki śródbłónka, astrocyty, mikroglej oraz neurony wywołując uszkodzenia BBB i powodując neurotoksyczność. t-PA przecina BBB poprzez szlaki niezależne, a także zależne od LRP-1. LRP-1, NF-κB, MMPs, VEGF, HMGB1 oraz PDGF-CC stanowią kluczowe czynniki w uszkodzeniach BBB indukowanych przez t-PA. LRP-1 oraz NMDAR biorą udział w neurotoksyczności indukowanej przez t-PA, pośredniczą w napływie wapnia i aktywacji ERK 1/2. Wolne rodniki uczestniczą w uszkodzeniu BBB, jak i neurotoksyczności, prawdopodobnie poprzez nadregulację MMP. LRP-1 - białko związane z receptorem lipoproteinowym o niskiej gęstości 1; MMP-9/3 - metalopeptydaza matrycowa 9/3; NMDAR - receptor N-metylo-D-asparagianu; PDGF-CC - płytkowy czynnik wzrostu CC; NF-κB - wzmacniacz łańcucha lekkiego czynnika jądrowego kappa aktywowanych komórek B [47]

Ze względu na wzrastającą podczas udaru niedokrwinnego liczbę szkodliwych wolnych rodników, uwaga naukowców została skierowana na substancję o właściwościach antyoksydacyjnych - kwas askorbinowy [49]. Jako przeciwutleniacz, może ona potencjalnie wymiatać ROS (reactive oxygen species) w mózgu, jak również chronić przed działaniem stresu oksydacyjnego - czynnika regulującego w górę MMP-9 [53]. Allahtavakoli et al. zademonstrował na modelu zwierzęcym (szczurzym) neuroprotekcję i ograniczający rozmiar ogniska niedokrwienia wpływ kwasu askorbinowego, zaobserwował również obiecującą zależność między zastosowaniem tej substancji a zredukowaniem ubocznych skutków przekroczenia okna czasowego dla tPA [53]. Opóźnione podawanie tPA prowadzi do hiperperfuzji, a następnie nagromadzenia ROS i wystąpienia stresu oksydacyjnego. Te czynniki indukują wzrost stężenia MMP (w szczególności MMP-9), co skutkuje uszkodzeniem BBB i dalszymi powikłaniami krwotocznymi [53]. Administracja kwasu askorbinowego razem z tPA może zahamować niepożądany wzrost poziomu MMP wywołany przez ROS (rycina 3.) i wpłynąć na wydłużenie okna czasowego dla tej metody, co stanowi interesujący kierunek badań nad farmakoterapią udaru w przyszłości.



Rycina 3. Na rycinie przedstawiono wykres dotyczący wpływu kwasu askorbinowego, r-tPA oraz terapii kombinowanej na poziom MMP-9. Stężenie MMP-9 wyrażono jako średnią $\pm$ S.E.M. * $p < 0,05$ w odniesieniu do grupy kontrolnej oraz ** $p < 0,01$ w odniesieniu do grupy r-tPA. Dla każdej grupy $n=10$. AA, kwas askorbinowy, r-tPA, rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu [53]

Interesującym kierunkiem badań jest również działanie VEGF jako czynnika o potencjalnym wpływie na patomechanizm HT (powikłania krwotoczne, Hemorrhagic Transformation) [47]. VEGF wpływa na angiogenezę w późnych etapach udaru mózgu, z kolei jego nadprodukcja w fazie wczesnej może przyczyniać się do uszkodzenia BBB, jednak mechanizm tego działania nie jest jasny i wymaga dalszych badań. Sugeruje się (badania Li et al.), że niedokrwienne podczas udaru neurony wpływają na aktywację astrocytów i nadprodukcję VEGF, co następnie może przyczyniać się do zwiększenia przepuszczalności BBB [54]. Wyniki badań Li et al. wykazały również, że obniżenie ekspresji VEGF w astrocytach spowodowane transfekcją tych komórek przez siRNA wpłynęło na redukcję uszkodzeń BBB [54]. Ze względu na rolę jaką odgrywa zaburzenie działania i struktury BBB, w procesie powstawania powikłań krwotocznych podczas udaru niedokrwinnego i opóźnionego podania tPA, nadekspresja VEGF może okazać się ważnym celem terapeutycznym [47].

5.2. Neuroprotekcyjna rola hipotermii podczas udaru mózgu

Terapeutyczną hipotermią nazywamy celowe obniżenie fizjologicznej temperatury ludzkiego ciała [55]. W zależności od stanu wychłodzenia organizmu wyróżniamy jej różne stopnie:

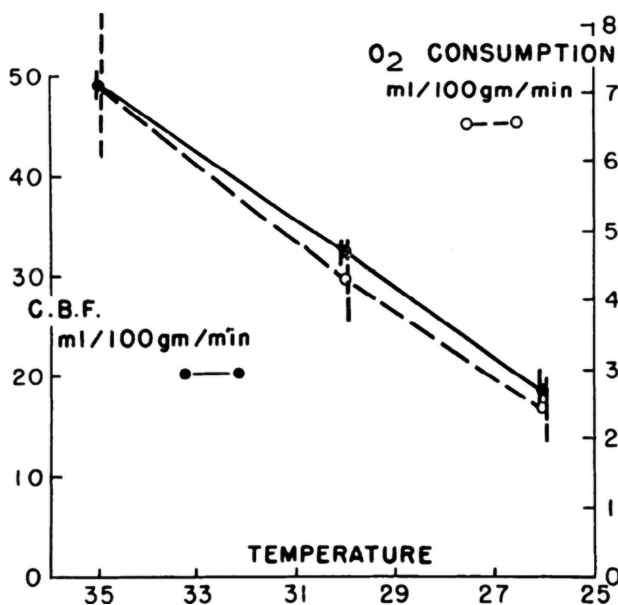
- łagodną 32 - 35°C,
- umiarkowaną 28 - 32°C,
- głęboką 20 - 28°C,
- bardzo głęboką $\leq 20^{\circ}\text{C}$ [55]

Pierwsze wzmianki na ten temat pojawiły się około pięciu tysięcy lat temu, w starożytnym egipskim traktacie o medycynie i chirurgii - był to tak zwany Papiirus Edwina Smitha [56]. Przez kolejne tysiąclecia wielokrotnie wracano do teorii zimna jako środka terapeutycznego w wielu różnych stanach. Obecnie uwaga naukowców jest skoncentrowana na neuroprotekcyjnych właściwościach hipotermii. Hipotermia odgrywa istotną rolę w leczeniu niektórych ostrych stanów, takich jak noworodkowa encefalopatia niedotleniowo-niedokrwienna czy zatrzymanie akcji serca [55], a jej wpływ na inne stany patologiczne, w szczególności niedokrwienie mózgu, pozostaje interesującym obiektem badań. Pomimo obiecujących wyników eksperymentów i prac badawczych, rozwój tej techniki neuroprotekcyjnej jest spowalniany przez liczne komplikacje, jakie wiążą się z jej zastosowaniem - przede wszystkim drżenia, immunosupresja, zapalenie płuc czy dolegliwości sercowo-naczyniowe [57]. Początkowo podczas terapii zimnem wprowadzano pacjentów w stan głębokiej

hipotermii, jednak wyniki badań wskazywały, że tak znaczne obniżenie temperatury wiąże się z powikłaniami przekraczającymi potencjalne korzyści, dlatego obecnie stosuje się hipotermię od łagodnej do umiarkowanej [55]. Wychładzanie organizmu przy użyciu metod fizycznych jest obarczone licznymi trudnościami takimi jak: długi czas trwania (w przypadku udaru „czas to mózg”), zaangażowanie personelu czy potencjalnie ciężkie powikłania (np. zapalenie płuc), w związku z tym, szczególną nadzieją dla stosowania tej techniki jest jej indukcja farmakologiczna.

Procesy metabolizmu mózgowego są ściśle powiązane ze zużyciem tlenu. W trakcie udaru niedokrwiennego krew nie dociera do zajętego obszaru mózgu, przez co nie jest do niego dostarczana dostateczna ilość tlenu, glukozy i ATP, co prowadzi do uszkodzenia tkanki [56].

Temperatura jest jednym z czynników określających szybkość przemian metabolicznych w organizmie, a jej obniżenie powoduje ich spowolnienie (rycina 4.). W przypadku mózgu tempo metabolizmu spada o około 6 - 7% na każde obniżenie temperatury ciała o 1°C. Kontrolowana hipotermia zmniejsza więc zapotrzebowanie na tlen [56].



Rycina 4. Na rycinie przedstawiono wypełnione koła połączone liniami ciągłymi, które reprezentują średni przepływ krwi w mózgu czterech zwierząt, o temperaturze odpowiednio: 35, 30 i 26 stopni Celsjusza. Otwarte koła połączone przerywanymi liniami przedstawiają średnie zużycie tlenu przez wymienione zwierzęta. Pionowe linie reprezentują błąd standardowy każdej średniej [56]

Badania nad zagadnieniem hipotermii wykazały, że jej neuroprotektoryjne właściwości mogą wynikać z redukcji wytwarzania reaktywnych form tlenu i hamowania aktywności oksydazy NADPH - enzymu odgrywającego istotną rolę w uszkodzaniu mózgu [58]. Han et al. w swoim badaniu na szczurach Sprague Dawley wykazał korzystny wpływ hipotermii zarówno w trakcie niedokrwienia, jak i reperfuzji. U zwierząt z indukowanym udarem niedokrwiennym, u których obniżono temperaturę organizmu poprzez podanie chloropromazyny i prometazyny (fenotiazyny) z dihydrokapsaicyną (DHC) zaobserwowano mniejsze obszary uszkodzenia mózgu i ubytków neurologicznych oraz obniżoną ekspresję NOX i produkcję RFT niż w grupie bez hipotermii [58]. Wyniki eksperymentu wskazują na potencjalnie istotną rolę, jaką odgrywa farmakologiczna hipotermia w zapobieganiu powikłaniom poudarowym, lecz temat ten wymaga dalszych badań.

5.3. Nanocząsteczki

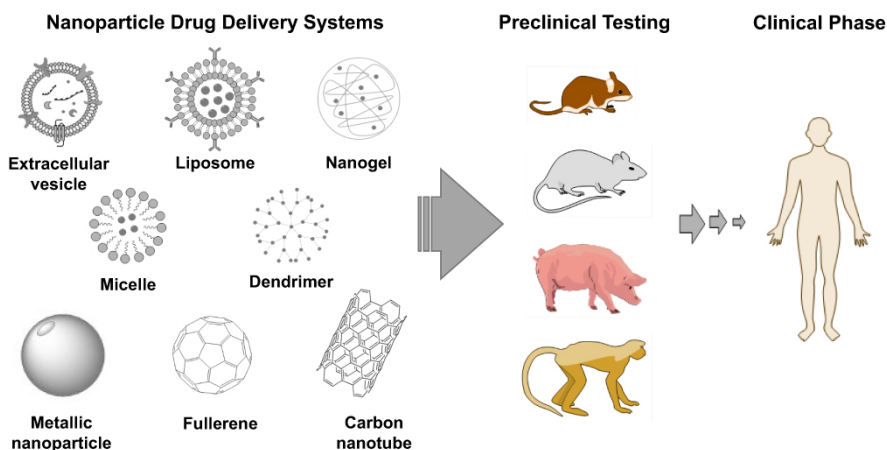
Szybki rozwój technologiczny, jaki obserwujemy w dzisiejszych czasach, skutkuje pojawianiem się wielu innowacji, które rewolucjonizują dotychczasowe metody prowadzenia badań, diagnostyki i leczenia pacjentów.

Odkryciem, które znacząco wpłynęło na świat medycyny, są nanocząsteczki, czyli niewielkich rozmiarów drobiney takie jak przeciwciała czy nośniki leków (np. polimery, lipidy, substancje nieorganiczne) [59,60].

Jednym z zastosowań nanocząsteczek jest system dostarczania leków (drug delivery system, DDS), który ma na celu usprawnienie dystrybucji substancji terapeutycznych w organizmie. Nie powinien on natomiast samodzielnie wywoływać odpowiedzi biologicznej, obniżać skuteczności substancji leczniczej czy być toksyczny [59]. Przykładami nanonośników są substancje lipidowe (liposomalne i nie-liposomalne), polimery (micele, dendrymery, nanożele), związki nieorganiczne, alotropy węgla i pęcherzyki błony komórkowej (rycina 5.) [59].

Nanocząsteczkowe DDS stanowią obiecującą alternatywę dla obecnych systemów dystrybucji. Wpływają na poprawę farmakokinetyki i farmakodynamiki, chronią przed przedwczesną dezaktywacją i usuwaniem leków, zapewniają lepszą ich dystrybucję w organizmie i zapobiegają interakcjom. W konsekwencji większa ilość przyjętej substancji trafia do miejsca docelowego działania, przez co podawana pacjentom dawka może zostać zredukowana, a wraz z redukcją dawki maleje toksyczność [59,61]. Ze względu na wyżej wskazane cechy, nanonośniki ze sporą dozą prawdopodobieństwa przyczyniają

się do rozwiązania problemu ograniczania penetracji leków neuroprotektyjnych przez BBB, zagadnienia kluczowego z punktu widzenia farmakoterapii udaru mózgu. Wyniki badań prowadzonych przez Yemisci et al. przy użyciu chitozanu, wykazały obiecujące efekty zastosowania nanonośników jako systemu wspomagającego przekraczanie BBB podczas leczenia udaru na przykładzie myszy [62]. Wprowadzenie nanocząsteczek jako DDS w farmakoterapii pacjentów udarowych pozwoliłoby na usprawnienie leczenia, zminimalizowanie powikłań i zwiększenie szansy na przeżycie pacjenta, jednak na chwilę obecną wskazana technika jest słabo poznana i wymaga dokładniejszych badań.



Rycina 5. Na rycinie przedstawiono przykłady nanocząsteczkowych DDS mogących znaleźć zastosowanie w potencjalnej terapii udaru [59]

Poza DDS nanocząsteczki jako tzw. nanociała, mogą znaleźć zastosowanie jako bezpieczniejsza i skuteczniejsza alternatywa dla obecnie stosowanych metod trombolizy lub ich cenne uzupełnienie [60].

Nanociała są definiowane jako rekombinowane, specyficzne względem antygeny, jednodomenowe, zawierające jedynie łańcuch ciężki zmienne fragmenty przeciwciał wielbłądowatych [63]. Wyniki badań Momi et al. wykazały, że nanociała ALX-0081 (kaplacyzumab), skierowane przeciwko domenie A1 czynnika von Willebranda (VWF) są skuteczną terapią udaru u świńek morskich [64,65]. Kaplacyzumab zapobiegł tworzeniu się skrzepów i wywołał reperfuzję, przyczyniając się tym samym do zmniejszenia uszkodzenia mózgu, nie zwiększając ryzyka krwotoku śródmózgowego [64]. Działanie leku przyniosło więc skutki podobne do leczenia tPA, lecz ze zdecydowanie mniejszymi

efektami ubocznymi. Należy jednak pamiętać, że takie wyniki udało się uzyskać na modelu zwierzęcym, nie ludzkim, konieczne więc są dalsze badania w tym kierunku.

6. PODSUMOWANIE

W obliczu powyższego studium, nie ulega wątpliwości, iż udar mózgu jako stan bezpośredniego zagrożenia życia wymaga szybkiej reakcji medycznej. Dotrzymanie należytej staranności i odpowiedniego postępowania z pacjentem udarowym na każdym etapie opieki ma znaczący wpływ na rokowania. Jak zauważono, najliczniej występujące rodzaje udarów (udary niedokrwienne), nie wykluczają rzadszych przypadków (udary żylne i krwotoczne), dlatego bardzo ważne jest zindywidualizowane podejście do każdego pacjenta celem doboru właściwego leczenia. Autorzy pracy zwracają szczególną uwagę na istotę wykorzystania trombolizy z udziałem tPA w farmakoterapii wskazanych przypadków, ponadto wskazują, że stanowi ona międzynarodowy standard w leczeniu udaru. Należy jednak zaznaczyć, że istotą leczenia jest dostosowanie metody do konkretnego rodzaju udaru.

Obecnie stosowane metody farmakoterapii pacjentów udarowych obstrzone są licznymi ograniczeniami m.in. wąskim oknem czasowym oraz ryzykiem występowania powikłań. Ze względu na skalę zjawiska jakim jest udar mózgu (stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów i niepełnosprawności na świecie) poszukiwanie nowej drogi postępowania stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny

W przypadku udaru niedokrwinnego obiecujące efekty przynoszą badania nad zahamowaniem procesów uszkodzania BBB (wpływ metaloproteinaz, ROS, VEGF). To odkrycie może wpłynąć na wydłużenie okna czasowego dla tPA i zredukowanie ryzyka powikłań krwotocznych. Nie bez znaczenia dla przyszłości leczenia udaru pozostaje również neuroprotektoryjne działanie indukowanej hipotermii. Ponadto, autorzy zwracają uwagę na wykorzystanie nanocząsteczek jako alternatywy dla aktualnych systemów dystrybucji leków czy też możliwe zastosowanie nanociał w rozwoju techniki trombolizy. Nie ulega wątpliwości, iż wspomniane metody oraz środki stanowić będą początek nowego nurtu w leczeniu udaru.

REFERENCJE

1. Aho, K, Harmsen, P, Hatano, S, Marquardsen, J, Smirnov, VE, Strasser, T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980; 58: 113–130
2. Członkowska A, Niewada M. Udar mózgu. *Medycyna praktyczna*. Zaktualizowano 10 sierpnia 2020 r. Dostęp 15 marca 2021 r.
<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.29>
3. World Health Organization. The top 10 causes of death. *Who.int*. Published December 9, 2020. Dostęp 15 marca 2021 r. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
4. Kozera G, Chwojnicki K, Gójska-Grymajło A, et al. Pre-hospital delays and intravenous thrombolysis in urban and rural areas. *Acta Neurol Scand*. 2011;126(3):171-177. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01616.x
5. Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, Członkowska A, et al. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2019;15(A):1-156. doi:10.5603/ppn.2019.0001
6. Szczuchniak W, Sobolewski P, Kozera G. Opóźnienia przed- i wewnątrzszpitalne w udarze: przyczyny, skutki, zapobieganie. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2016; 10 (3): 119-128. Dostęp 15 marca 2021.
https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/48295/35547
7. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *The Lancet*. 2010;375(9727):1695-1703. doi:10.1016/s0140-6736(10)60491-6
8. Mendis S. Stroke Disability and Rehabilitation of Stroke: World Health Organization Perspective. *International Journal of Stroke*. 2012;8(1):3-4. doi:10.1111/j.1747-4949.2012.00969.x
9. Gabriel KMA, Jírů-Hillmann S, Kraft P, et al. Two years' experience of implementing a comprehensive telemedical stroke network comprising in mainly rural region: the Transregional Network for Stroke Intervention with Telemedicine (TRANSIT-Stroke). *BMC Neurol*. 2020;20(1). doi:10.1186/s12883-020-01676-6

10. Kozera G, Raniszewska E, Gąsecki D, Nyka WM. Pierwsza pomoc u pacjentów z udarem mózgu. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2007;1(1):11-17. Dostęp 22 marca 2021 r. https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/10306
11. Kobayashi A, Członkowska A, Ford GA, et al. European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):425-433. doi:10.1111/ene.13539
12. Kaźmierski R. Diagnostyka i leczenie chorych w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2014;8:62-75. Dostęp 4 kwietnia 2021r. https://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2016/05/201401_AiR_006.pdf
13. Wiszniewska M, Kobayashi A, Członkowska A. Postępowanie w udarze mózgu Skrót Wytycznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2012;8(4):161-175. Dostęp 22 marca 2021 r. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/33951/24918
14. Khurana D, Padma MV, Bhatia R, et al. Recommendations for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement for Healthcare Professionals from the Indian Stroke Association. *Journal of Stroke Medicine*. 2018;1(2):79-113. doi:10.1177/2516608518777935
15. Grabska K. Ciśnienie krwi w ostrej fazie udaru - co robić? *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008;4(A):23-24. Dostęp 22 marca 2021 r. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/20016
16. Czarnecka D, Zabojszcz M. Nadciśnienie tętnicze a udar mózgu. *Choroby Serca i Naczyń*. 2004;1(1):19-25. Dostęp 22 marca 2021 r. https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/12238
17. Hong K-S. Blood Pressure Management for Stroke Prevention and in Acute Stroke. *J Stroke*. 2017;19(2):152-165. doi:10.5853/jos.2017.00164
18. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2019 Aug;50(8):e239]. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca

19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3). doi:10.1161/str.000000000000158
20. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013;44(3):870-947. doi:10.1161/str.0b013e318284056a
21. Peña I dela, Borlongan C, Shen G, Davis W. Strategies to Extend Thrombolytic Time Window for Ischemic Stroke Treatment: An Unmet Clinical Need. *J Stroke*. 2017;19(1):50-60. doi:10.5853/jos.2016.01515
22. Sussman ES, Connolly ES. Hemorrhagic Transformation: A Review of the Rate of Hemorrhage in the Major Clinical Trials of Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2013;4. doi:10.3389/fneur.2013.00069
23. Andrzej Szczeklik, Piotr Gajewski, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Polski Instytut Evidence Based Medicine. Interna Szczeklika 2020/21: Mały Podręcznik. Medycyna Praktyczna; 2020.
24. Filip Raciborski, et al. Udary Mózgu: Rosnący Problem W Starzejącym Się Społeczeństwie. Warszawa, Instytut Ochrony Zdrowia, 2016.
25. Ortiz GA, L. Sacco R. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Wiley StatsRef: Statistics Reference Online. Published online September 29, 2014. doi:10.1002/9781118445112.stat06823.
26. Rordorf G, Cramer SC, Efird JT, Schwamm LH, Buonanno F, Koroshetz WJ. Pharmacological Elevation of Blood Pressure in Acute Stroke. *Stroke*. 1997;28(11):2133-2138. doi:10.1161/01.str.28.11.2133
27. Bansal S, Sangha KS, Khatri P. Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13(1):57-69. doi:10.1007/s40256-013-0007-6
28. Bluhmki E, Danays T, Biegert G, Hacke W, Lees KR. Alteplase for Acute Ischemic Stroke in Patients Aged >80 Years. *Stroke*. 2020;51(8):2322-2331. doi:10.1161/strokeaha.119.028396
29. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. doi:10.1159/000131083

30. Kuczyńska-Zardzewiały A. Zastosowanie leków przeciwplatek w ostrej fazie udaru mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008;4(A):21-22. Dostęp 10 kwietnia 2021 r. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/20015/15718.
31. Białecka M. Bezpieczne stosowanie leków antykoagulacyjnych starej i nowej generacji. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2016;12(1):28-41. Dostęp 10 kwietnia 2021 r. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/47207/34360
32. Czarnecka D, Kloch-Badełek M. Nadciśnienie tętnicze a udar mózgu - aktualne dane. *Choroby Serca i Naczyń*. 2007;4(4):153-161. Dostęp 10 kwietnia 2021 r. https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/12109/9987
33. Kowalska M, et al. Hemikraniektomia U Pacjenta Ze Złośliwym Obrzękiem Mózgu W Przebiegu Rozległego Udaru Niedokrwiennego W Obszarze Unaczynienia Tętnicy Środkowej Mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny*, vol. 12, no. 1, 2016, pp. 53–59 Dostęp 16 marca 2021 r. journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/47212/36510.
34. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. doi:10.1159/000131083
35. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii et al. NFZ O Zdrowiu. *Udar Niedokrwienny Mózgu*. Oct. 2009
36. Rudolf J, Grond M, Schmulling S, Neveling M, Heiss W-D. Orolingual angioneurotic edema following therapy of acute ischemic stroke with alteplase. *Neurology*. 2000;55(4):599-600. doi:10.1212/wnl.55.4.599.
37. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12). doi:10.1161/str.0000000000000211
38. Kaste M, Thomassen L, Grond M, et al. Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement of the 3rd Karolinska Stroke Update, October 30 31, 2000. *Stroke*. 2001;32(11):2717-2718. doi:10.1161/hs1101.098639

39. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *The Lancet*. 2008;372(9646):1303-1309. doi:10.1016/s0140-6736(08)61339-2
40. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 2011;42(4):1158-1192. doi:10.1161/str.0b013e31820a8364
41. Rajewski P, Książkiewicz B. Zakrzepica żył i zatok mózgu. *Udar Mózgu Problemy Interdyscyplinarne*. 2010;12(1-2):47-50. Dostęp 7 kwietnia 2021 r. <https://journals.viamedica.pl/um/article/view/33684/24726>
42. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: a global response is needed. *Bull World Health Organ*. 2016;94(9):634-634A. doi:10.2471/blt.16.181636
43. Jickling GC, Liu D, Stamova B, et al. Hemorrhagic Transformation after Ischemic Stroke in Animals and Humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;34(2):185-199. doi:10.1038/jcbfm.2013.203
44. Wang X. Mechanisms of Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Reperfusion Therapy for Ischemic Stroke. *Stroke*. 2004;35(11_suppl_1):2726-2730. doi:10.1161/01.str.0000143219.16695.af
45. Kelly MA, Shuaib A, Todd KG. Matrix metalloproteinase activation and blood–brain barrier breakdown following thrombolysis. *Experimental Neurology*. 2006;200(1):38-49. doi:10.1016/j.expneurol.2006.01.032
46. Liu C, Xie J, Sun S, et al. Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Treatment in Acute Ischemic Stroke. *Cell Mol Neurobiol*. Published online October 30, 2020. doi:10.1007/s10571-020-00985-1
47. Chen H-S, Qi S-H, Shen J-G. One-Compound-Multi-Target: Combination Prospect of Natural Compounds with Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke. *CN*. 2016;15(1):134-156. doi:10.2174/1570159x14666160620102055
48. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(12). doi:10.1161/str.0000000000000152

49. Peña I, Knecht T, Borlongan C. Combination therapy for ischemic stroke: Novel approaches to lengthen therapeutic window of tissue plasminogen activator. *Brain Circ.* 2018;4(3):99. doi:10.4103/bc.bc_21_18
50. Lapchak PA, Chapman DF, Zivin JA. Metalloproteinase Inhibition Reduces Thrombolytic (Tissue Plasminogen Activator)–Induced Hemorrhage After Thromboembolic Stroke. *Stroke.* 2000;31(12):3034-3040. doi:10.1161/01.str.31.12.3034
51. Sumii T, Lo EH. Involvement of Matrix Metalloproteinase in Thrombolysis-Associated Hemorrhagic Transformation After Embolic Focal Ischemia in Rats. *Stroke.* 2002;33(3):831-836. doi:10.1161/hs0302.104542
52. Murata Y, Rosell A, Scannevin RH, Rhodes KJ, Wang X, Lo EH. Extension of the Thrombolytic Time Window With Minocycline in Experimental Stroke. *Stroke.* 2008;39(12):3372-3377. doi:10.1161/strokeaha.108.514026
53. Allahtavakoli M, Amin F, Esmaeeli-Nadimi A, Shamsizadeh A, Kazemi-Arababadi M, Kennedy D. Ascorbic Acid Reduces the Adverse Effects of Delayed Administration of Tissue Plasminogen Activator in a Rat Stroke Model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;117(5):335-339. doi:10.1111/bcpt.12413
54. Li Y-N, Pan R, Qin X-J, et al. Ischemic neurons activate astrocytes to disrupt endothelial barrier via increasing VEGF expression. *J Neurochem.* 2013;129(1):120-129. doi:10.1111/jnc.12611
55. Kurisu K, Kim JY, You J, Yenari MA. Therapeutic Hypothermia and Neuroprotection in Acute Neurological Disease. *CMC.* 2019;26(29):5430-5455. doi:10.2174/0929867326666190506124836
56. Karnatovskaia LV, Wartenberg KE, Freeman WD. Therapeutic Hypothermia for Neuroprotection. *The Neurohospitalist.* 2014;4(3):153-163. doi:10.1177/1941874413519802
57. Kurisu K, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology.* 2018;134:302-309. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.08.025
58. Han Y, Geng X, Lee H, Li F, Ding Y. Neuroprotective Effects of Early Hypothermia Induced by Phenothiazines and DHC in Ischemic Stroke. Kao S-H, ed. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2021;2021:1-10. doi:10.1155/2021/1207092

59. Alkaff SA, Radhakrishnan K, Nedumaran AM, Liao P, Czarny B. Nanocarriers for Stroke Therapy: Advances and Obstacles in Translating Animal Studies. *IJN*. 2020;Volume 15:445-464. doi:10.2147/ijn.s231853
60. Jank L, Pinto-Espinoza C, Duan Y, Koch-Nolte F, Magnus T, Risiek B. Current Approaches and Future Perspectives for Nanobodies in Stroke Diagnostic and Therapy. *Antibodies*. 2019;8(1):5. doi:10.3390/antib8010005
61. Thangudu S, Cheng F-Y, Su C-H. Advancements in the Blood–Brain Barrier Penetrating Nanoplatfroms for Brain Related Disease Diagnostics and Therapeutic Applications. *Polymers*. 2020;12(12):3055. doi:10.3390/polym12123055
62. Yemisci M, Caban S, Gursoy-Ozdemir Y, et al. Systemically Administered Brain-Targeted Nanoparticles Transport Peptides across the Blood–Brain Barrier and Provide Neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(3):469-475. doi:10.1038/jcbfm.2014.220
63. Hassanzadeh-Ghassabeh G, Devoogdt N, De Pauw P, Vincke C, Muyldermans S. Nanobodies and their potential applications. *Nanomedicine*. 2013;8(6):1013-1026. doi:10.2217/nnm.13.86
64. Momi S, Tantucci M, Van Roy M, Ulrichs H, Ricci G, Gresele P. Reperfusion of cerebral artery thrombosis by the GPIb–VWF blockade with the Nanobody ALX-0081 reduces brain infarct size in guinea pigs. *Blood*. 2013;121(25):5088-5097. doi:10.1182/blood-2012-11-464545
65. Bartunek J, Barbato E, Heyndrickx G, Vanderheyden M, Wijns W, Holz J-B. Novel Antiplatelet Agents: ALX-0081, a Nanobody Directed towards von Willebrand Factor. *J of Cardiovasc Trans Res*. 2013;6(3):355-363. doi:10.1007/s12265-012-9435-y

NIEFARMAKOLOGICZNE METODY LECZENIA UDARU - POSTĘPY I INNOWACJE W MYŚL ZASADY CZAS TO MÓZG

Patrycja Piłat, Paulina Eizerman, Gabriela Szpila, Angelika Garbacik

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

Abstrakt:

Udar jest stanem chorobowym, w którym słaby przepływ krwi do mózgu powoduje śmierć komórek. Istnieją trzy główne rodzaje udaru: niedokrwienny - spowodowany brakiem przepływu krwi, krwotoczny - spowodowany krwawieniem i żylny. Niezwykle ważne jest rozróżnienie tych patomechanizmów, ponieważ od postawionej diagnozy zależy sposób leczenia. Udary niedokrwienne stanowią 80% udarów, a metodą uzupełniającą ich leczenie farmakologiczne (m.in. trombolizę dożylną) jest terapia wewnątrznaczyniowa i związane z nią techniki rekanalizacji. Terapia wewnątrznaczyniowa stosowana w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego spowodowanego niedrożnością dużych naczyń rozwijała się szybko na przestrzeni lat, w związku z dostępnością urządzeń do trombektomii nowszej generacji i postęпом w technologii cewników. Początkowo neurointerwencyjoniści dokonywali mechanicznego rozerwania skrzepliny przez jej wielokrotne sondowanie za pomocą mikro-prowadnika, mikrocewnika lub wnyków. Udoskonalanie metody rekanalizacji przyczyniło się do powstania nowej generacji urządzeń do trombektomii - stent retrieverów. To odkrycie przyniosło zmianę paradygmatu w wewnątrznaczyniowym leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego. Metoda ta wykazała wyższe wskaźniki rekanalizacji i krótszy czas leczenia niż dotychczas stosowane. Niedawno również stały się dostępne cewniki aspiracyjne dużego kalibru, dzięki którym można bezpośrednio odessać skrzeplinę za pomocą strzykawki lub pompy aspiracyjnej. Wykorzystywane w leczeniu niefarmakologicznym udarów są też techniki tj. drenaż komorowy lub lędźwiowy, czy kraniektomia. Dostępne terapie tylko w niewielkim stopniu wspomagają neurogenezę i powrót do zdrowia. Niedaleką przyszłością leczenia udaru są ewoluujące terapie oparte na komórkach macierzystych, które wykazują duży potencjał ze względu na możliwe działanie neuroregeneracyjne. Głównym celem tej innowacyjnej metody jest zastępowanie utraconych neuronów lub ochrona przetrwałych. Ten sposób terapii nadal znajduje się w fazie badań, jednak przemawiają za nim korzyści takie jak bezpieczeństwo i skuteczność leczenia pacjentów po udarze mózgu.

Słowa kluczowe: udar mózgu, trombektomia, leczenie, niefarmakologiczne metody

Abstract:

A stroke is a medical condition in which poor blood flow to the brain causes cell death. There are three main types of stroke: ischemic, due to lack of blood flow, and hemorrhagic, due to bleeding and venous. It is very important to distinguish between these pathomechanisms, because the treatment depends on the diagnosis. Ischemic strokes account for 80% of all strokes and a method complementary to their pharmacological treatment (intravenous thrombolysis) is endovascular therapy and related to this recanalization techniques. Endovascular therapy for management of acute ischemic stroke from a large vessel occlusion, has evolved rapidly over the years due to availability of newer generation thrombectomy devices and advancements in the catheter technology. Initially, neurointerventionalists began attempting mechanical thrombus disruption by repeated probing of the thrombus by a micro guidewire, microcatheter or snares. Improving the method of recanalization, a generation of mechanical devices for thrombectomy - stent retriever. This discovery brought a paradigm shift in the endovascular management of acute ischemic stroke. That method showed a higher recanalization rates and a shorter time to treatment than previously used. More recently, large caliber aspiration catheters have been made available and are used to aspirate the thrombus directly using a syringe or aspiration pump. Techniques such as ventricular or lumbar drainage and craniectomy are also used in the nonpharmacological treatment of stroke. However, available treatments offer little in the way of enhancing neurogenesis and recovery. The near future are evolving stem cell-based therapies for stroke, which are promising because of their potential to provide neurorestorative benefits. The main aim of this innovative method is to replace lost neurons or protect surviving. Although this method of therapy is still under research, benefits such as safety and efficacy in treating stroke patients support it.

Keywords: stroke, thrombectomy, treatment, non-pharmacological methods

1. WSTĘP

Udar mózgu (UM), według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), jest to “nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, które są spowodowane wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi, trwające dłużej niż 24 h lub do zgonu, niespowodowane inną przyczyną niż naczyniowa” [1].

Wyróżnia się udar niedokrwienny, udar spowodowany krwawieniem wewnątrzczaszkowym oraz żylny [2]. Przyczyną wystąpienia udaru niedokrwiennego jest zamknięcie tętnicy mózgowej (przez m.in. zakrzep, zator albo szybki spadek ciśnienia w naczyniach mózgowych), a udaru krwotocznego - krwawienie wewnątrzczaszkowe, które może być spowodowane krwotokiem śródmózgowym lub podpajęczynówkowym [2, 3]. Natomiast udar żylny spowodowany jest przez zakrzepicę żył mózgowych lub zatok żylnych opony twardej i stanowi mniej niż 1% wszystkich udarów [2].

Ponad dwanaście lat temu pojawiły się pierwsze informacje o możliwości zastosowania trombektomii mechanicznej, polegającej na usuwaniu skrzeplin z tętnic mózgowych za pomocą specjalnych przyrządów pod stałą kontrolą

lampy rentgenowskiej w udarze niedokrwiennym mózgu [4]. Trombektomia jest stosunkowo nową procedurą, dlatego też brak jest specjalistycznego zaplecza (oddziały, doświadczony personel), które jest niezbędne do wdrożenia tej metody i możliwości leczenia chorych w sposób bezpieczny, a zarazem skuteczny [5]. Technikę tę należy zastosować u osób, które otrzymały trombolityki do 4,5 h od początku wystąpienia objawów, a zabieg wewnątrznacyniowy rozpoczął się przed upływem 6 h. Trombektomia mechaniczna może być także skuteczna nawet do 24 h od wystąpienia udaru u pacjentów, którzy wykazują znaczący deficyt neurologiczny związany z małym ogniskiem niedokrwienia, charakteryzującym się obniżeniem dyfuzji na obrazach MR DWI lub redukcją miejscowego przepływu krwi w badaniu perfuzyjnym TK, nie otrzymali leku trombolitycznego z powodu przeciwwskazań, potrzebują udrożnienia tętnicy w tylnym części unaczynienia mózgu [2].

System MERCI (ang. Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) zapoczątkował erę trombektomii mechanicznej. Dowiedziono, że stosowanie terapii wewnątrznacyniowej wiąże się z około 50% prawdopodobieństwem odtworzenia prawidłowego krążenia mózgowego. Stent mózgowy Solitaire został po raz pierwszy użyty w 2008 roku, a w 2012 roku zostały opublikowane wyniki badań, które oceniały skuteczność stentów TREVO i SWIFT. Udowodniono, że korzystanie z nich, zamiast z systemu MERCI, częściej powoduje ponowne wytworzenie się kanałów przepływu i szybsze powracanie do samodzielności u osób po udarze mózgu. W 2015 roku dokonano porównania stosowania metod farmakologicznych z mechanicznymi, w którym wykazano, że trombektomia mechaniczna jest skuteczniejsza od tradycyjnego podawania leków [6].

Efektywność trombektomii maleje wraz z upływem czasu - 1-godzinne opóźnienie reperfuzji wiąże się z większym stopniem niepełnosprawności i mniejszą niezależnością funkcjonalną, dlatego należy wdrożyć ją tak szybko, jak tylko jest to możliwe [7, 4]. Terapia wewnątrznacyniowa jest obecnie oferowana jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do trombolizy dożylniej [8].

Uwagę w leczeniu nefarmakologicznym udaru krwotocznego przykuwają drenaż komorowy lub lędźwiowy (mniej inwazyjny), kraniektomia odbarczająca, hemikraniektomia, aspiracja wspomagana endoskopowo, czy też wentrykulostomia. Zastosowanie tych metod jest jednak uzależnione od miejsca wylewu krwi oraz stanu chorego. Sekcja Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego opublikowała randomizowane badania,

które zwracają uwagę na efektywność hemikraniektomii u pacjentów po 60. roku życia i po wykonaniu zabiegu powyżej 48 h od wystąpienia objawów udaru [9].

Wspomniane powyżej metody leczenia niefarmakologicznego udaru mózgu zostaną przedstawione w dalszej części pracy.

2. AKTUALNE POSTĘPOWANIE W ZAKRESIE NIEFARMAKOLOGICZNYCH METOD LECZENIA UDARÓW MÓZGU

Obowiązujące standardy postępowania dotyczące niefarmakologicznych metod leczenia udaru mózgu są ściśle zależne od patomechanizmu UM.

2.1. Udar niedokrwienny

Swoistą, niefarmakologiczną, wewnątrznaczyniową metodą leczenia udaru niedokrwiennego jest trombektomia mechaniczna, polegająca na usunięciu skrzepliny z tętnic mózgowych za pomocą specjalnych urządzeń, pod kontrolą angiografu [2, 11]. Dzięki badaniom z zastosowaniem systemów aspiracyjnych i trombektomii drugiej generacji, czyli stent-retrieverów wiadomo nie tylko, że trombektomia jest najskuteczniejszą metodą leczenia pacjentów, u których udar był konsekwencją niedrożności dużej tętnicy domózgowej, lecz także, że stent-retrivery i systemy aspiracyjne są porównywalnie skuteczne [9, 10]. Trombektomia przynosi najwięcej korzyści osobom, u których doszło do zamknięcia proksymalnego odcinka tętnicy środkowej mózgu, a leczenie trombolityczne wdrożono do 4,5h od początku objawów oraz przed upływem 6h rozpoczęto zabieg endowaskularny [2]. Udowodniono bowiem wyższość terapii polegającej na podaniu alteplazy oraz zastosowaniu trombektomii nad leczeniem chorego jedynie t-PA (ang. tissue plasminogen activator, czyli tkankowy aktywator plazminogenu) - terapia łączona zwiększa szanse na uzyskanie rekanalizacji niedrożnego naczynia i zmniejsza ciężkość niepełnosprawności po udarze [9, 11-13]. Warto wspomnieć, że efektywność trombektomii maleje wraz z upływem czasu (spadek o 6% na każdą godzinę opóźnienia), zatem leczenie wewnątrznaczyniowe należy wdrożyć tak szybko, jak tylko jest to możliwe - zgodnie z zasadą "czas to mózg" [7].

Aby pacjent został zakwalifikowany do trombektomii mechanicznej z użyciem stent-retrivera, musi spełniać wszystkie poniższe kryteria:

1. wynik w zmodyfikowanej skali Rankin przed udarem wynoszący od 0 do 1
2. przyczyną udaru jest niedrożność tętnicy szyjnej wewnętrznej lub pierwszego segmentu (M1) tętnicy środkowej mózgu
3. wiek ≥ 18 lat
4. wynik NIHSS ≥ 6
5. ASPECTS (Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score) ≥ 6
6. leczenie można rozpocząć w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów [14].

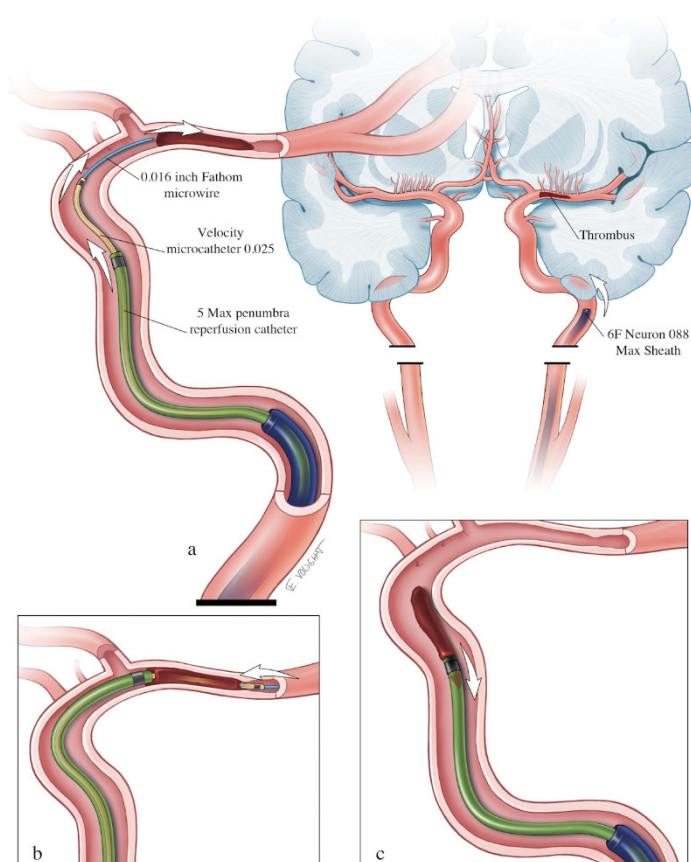
Oprócz wymienionych wyżej podstawowych rekomendacji istnieje szereg dodatkowych zaleceń, uwzględniających bardziej specyficzne przypadki. Istnieją bowiem sytuacje, w których pacjent może odnieść korzyść z przeprowadzenia trombektomii nawet do 24h od wystąpienia udaru [2, 14, 15].

W celu wykonania trombektomii mechanicznej z zastosowaniem stent-retriverów, po nakłuciu tętnicy udowej, do naczynia docelowego wprowadzany jest duży cewnik prowadzący, a w nim cewnik pośredni, w którym z kolei znajduje się mikro-cewnik, prowadzony do skrzepliny po mikro-prowadniku. Następnie mikro-prowadnik zostaje usunięty, dzięki czemu można wprowadzić stent-retriver aż do skrzepliny, w obrębie której dochodzi do jego rozprężenia. Po pomyślnym rozłożeniu urządzenia wykonuje się kontrolny angiogram. W dalszej kolejności stent-retriver jest cofany przy jednoczesnym odsysaniu [4, 15]. Należy zaznaczyć, że opisany powyżej przykład jest jedną z wielu możliwych technik przeprowadzenia tego typu zabiegu. Przykładową modyfikacją opisanej metody jest zastosowanie cewnika balonikowego (ang. balloon-guide catheter, BGC), który umożliwia zatrzymanie przepływu do przodu i dzięki temu zmniejsza ryzyko embolizacji fragmentów skrzepliny dystalnie lub do innych obszarów naczyniowych. Stosując BGC, nie ma potrzeby zakładania cewnika pośredniego [15].

Rekanalizacja nie zawsze może być dokonana z użyciem stent-retriverów. Jest ona nieskuteczna, gdy okłuzje zlokalizowane są w końcowym odcinku tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz w rozwidleniu i trifurkacji t. środkowej mózgu, a także gdy skrzeplina jest szczególnie twarda [4]. W wymienionych sytuacjach stosowana jest technika alternatywna, ale równie skuteczna [9, 10], czyli bezpośrednia aspiracja skrzepliny (ang. a direct aspiration first pass technique, ADAPT) ukazana na rycinie 1. [4]. Metoda ta bywa także stosowana w pierwszej kolejności, a w przypadku jej niepowodzenia, używane są dodatkowe urządzenia takie jak stent-retrivery [16]. W przebiegu zabiegu cewnik prowadzący wprowadza się najdalej jak jest to możliwe i bezpieczne do t. szyjnej

wewnętrznej, a w przypadku okluzji w krążeniu tylnym - do t. kręgowej. Przez cewnik prowadzący umieszczany jest cewnik reprefuzyjny (aspiracyjny) o średnicy zbliżonej do światła naczynia, który z kolei jest doprowadzany do skrzepliny przez dowolny mikro-cewnik i mikro-prowadnik. Następnie mikro-cewnik i mikro-prowadnik są usuwane, aby móc rozpocząć aspirację za pomocą pompy aspiracyjnej lub strzykawki. Na prawidłowe uchwycenie skrzepliny wskazuje brak przepływu wstecznego. W dalszej kolejności cewnik reperfuzyjny jest wyjmowany ze stałym podciśnieniem, co zapobiega utracie skrzepliny [4, 15-17].

ADAPT Technique



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono technikę ADAPT podczas usuwania skrzepliny z tętnicy środkowej mózgu [17]

2.2. Udar krwotoczny

Udary krwotoczne mózgu stanowią około 9-27% wszystkich przypadków udarów na świecie [18], charakteryzują się wysoką śmiertelnością w pierwszych 30 dniach od wystąpienia [19]. Ich patomechanizm opiera się na uszkodzeniu naczyń i wynaczynieniu krwi. W podziale przyczynowym wyróżnia się:

- krwotok śródmózgowy (ok. 15%) - w wyniku pęknięcia naczyń wewnątrzmoźgowego. Czynniki ryzyka: nadciśnienie tętnicze sprzyjające powstawaniu mikrotętniaków, angiopatia amyloidowa (szczególnie u osób starszych), malformacje naczyniowe (guzopodobne zmiany powstałe na skutek zaburzenia rozwoju naczyń)
- krwotok podpajęczynówkowy (ok. 5%) – najczęściej w wyniku pęknięcia tętniaka workowatego lub innych wad naczyniowych [2].

Postępowanie ogólne

Ze względu na duże podobieństwo objawów udaru krwotocznego i niedokrwienego, ważne jest ich różnicowanie. W tym celu wykonuje się badanie TK (tomografia komputerowa) głowy bez kontrastu, którego wynik można uzyskać już w pierwszych minutach od pojawienia się krwawienia [20]. Po właściwym rozpoznaniu krwotoku, szczególnie ważne jest utrzymywanie odpowiedniego ciśnienia tętniczego (obniżanie), pozyskanie informacji na temat przyjmowanych przez pacjenta leków, ocena zaburzeń krzepnięcia i przyczyny nagłego stanu (np. malformacja naczyniowa). Od tych elementów zależy dalsza terapia i kwalifikacja do interwencji neurochirurgicznej [20]. Leczenie przed- i wczesnoszpitalne udarów krwotocznych oraz niedokrwienych jest podobne. Kluczowym elementem postępowania w przypadku krwotoku jest farmakologiczne obniżanie wysokiego ciśnienia [19], z kolei metodami niefarmakologicznymi są przede wszystkim: drenaż komorowy i lędźwiowy, kraniotomia, chirurgiczna ewakuacja krwaka i aspiracyjne usuwanie ogniska krwotocznego [9].

Podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe w przypadku udaru krwotocznego stanowi istotny problem i wymaga stałej kontroli, a gdy wzrośnie zbyt wysoko - konieczna jest szybka reakcja. Głównymi przyczynami jego podwyższania są zjawisko efektu masy, obrzęk otaczający ognisko krwotoczne utrudniający odpływ płynu mózgowo-rdzeniowego oraz wodogłowie związane z obecnością krwi w układzie komorowym. W takim przypadku, gdy istnieją przesłanki dla którejkolwiek z powyższych sytuacji, zalecane jest wprowadzenie

leczenia polegającego zazwyczaj na drenażu dokomorowym lub ewakuacji krwiaka i dekompresyjnej kraniektomii [19, 21].

Wodogłowie stanowi istotny problem, który może mieć miejsce przy wystąpieniu krwawienia śródmózgowego. Wyróżniamy typ komunikujący (krwotok śródmiaższowy lub do komór mózgu) i niekomunikujący (krwotok do mózdzku). Ocena typu wodogłowia, jak również stanu ogólnego pacjenta są ważnymi elementami kwalifikacji pacjenta do dalszego leczenia. Podstawową, dopuszczoną w obu przypadkach techniką jest drenaż komorowy. Mniej inwazyjny drenaż lędźwiowy można zastosować, gdy mamy do czynienia z wodogłowiem komunikującym, korzyści terapeutyczne wykazuje również równoczesne wykorzystanie obu metod [9].

Swoiste postępowanie niefarmakologiczne jest zależne od lokalizacji i przyczyny krwawienia. Wyróżniamy krwotoki nadnamiotowe, podnamiotowe oraz spowodowane obecnością tętniaków i malformacji naczyniowych [9]. W przypadku krwotoku podpajęczynówkowego należy zaopatrzyć pęknięte naczynie. Krwotok w rejonie mózdzku wymaga ewakuacji, której z kolei nie zaleca się, gdy umiejscowienie obejmuje półkule mózgu [2]. Położenie krwotoku ma również znaczenie prognostyczne dla efektów zabiegu - umiejscowienie powierzchowne (1 cm lub mniej od powierzchni mózgu) wpływa pozytywnie na rokowania [19]. Należy pamiętać, że nie każdy przypadek udaru krwotocznego można leczyć operacyjnie, w związku z tym metoda ta nie jest stałym elementem postępowania [19]. Właściwości predykcyjne dla interwencji chirurgicznych posiadają również inne czynniki. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Gregson et al. sugerują, że potencjalnie największe korzyści z przeprowadzenia zabiegu neurochirurgicznego wykazują pacjenci o wyższym poziomie świadomości (9-12 w skali Glasgow), u których zabieg wykonano w ciągu 8 godzin od wystąpienia objawów [22], jednak temat ten wymaga dalszych badań.

Nadnamiotowy krwotok wewnątrzmożgowy niezwiązany z malformacją naczyniową

W przypadku nadnamiotowego krwotoku wewnątrzmożgowego niezwiązanego z malformacją naczyniową brak jest dostatecznych dowodów dla zastosowania chirurgicznej ewakuacji krwotoku jako rutynowego postępowania. Badania STICH (International Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage) nie wykazały przewagi tej metody nad leczeniem zachowawczym, jednak w niektórych przypadkach zaobserwowano pozytywne skutki tego rodzaju

terapii [23,24] (ognisko położone powierzchownie, 9-12 pkt w skali Glasgow), co stanowi przesłankę dla prowadzenia dalszych badań. Wg rekomendacji American Heart Association/American Stroke Association z 2015 roku ewakuacja krwaka nadnamiotowego u pogarszających się pacjentów została uznana za środek ratujący życie [25].

Krwotok podnamiotowy niezwiązany z malformacją naczyniową

Krwotok podnamiotowy (mózdkowy) niezwiązany z malformacją naczyniową może napierać na pień mózgu, przyczyniając się do występowania zaburzeń świadomości, natomiast ucisk na wodociąg oraz III i IV komorę mózgu utrudnia odpływ płynu mózgowo-rdzeniowego i wywołuje wodogłowie ostre [9,26]. Wskazaniem do leczenia za pomocą drenażu komorowego lub chirurgicznej ewakuacji są objawy neurologiczne i krwaki o średnicy >3–4 cm [23], jednak istnieją również pewne ograniczenia. Ewakuacja krwaka może być obciążona ryzykiem uszkodzenia pnia mózgu, dlatego krwotok w tym regionie jest zwykle leczony zachowawczo. Wykonywanie wyłącznie drenażu komorowego nie jest zalecane ze względu na niedostateczną kontrolę na ciśnienia wewnątrzczaszkowego [26].

Krwawienie do układu komorowego

Krwawienie do układu komorowego jest uznawane za negatywny czynnik prognostyczny u pacjentów z udarem. Występuje u ok. 45% pacjentów z samoistnym krwotokiem śródmózgowym, zwykle zlokalizowane jest głęboko w zwojach podstawy lub wzgórzu. W celu przeprowadzenia drenażu krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego z komór stosuje się cewnik komorowy [25], jednak przeprowadzone metaanalizy i badanie Staykov et al. wskazują, że uzupełnienie tej techniki o drenaż lędźwiowy przynosi pozytywne skutki i pozytywnie wpływa na prognozy efektów leczenia [27].

Krwotok podnamiotowy niezwiązany z malformacją naczyniową

Krwawienie śródmózgowe z malformacji tętniczo-żylnych wiąże się z ok. 18% ryzykiem ponownego krwotoku rok po incydencie (początkowo jest mniejsze, rośnie z czasem), dlatego leczenie operacyjne jest zazwyczaj odroczone do momentu stabilizacji pacjenta, czyli kilka tygodni do kilku miesięcy od wystąpienia udaru krwotocznego. Postępowanie opiera się w tym przypadku

na embolizacji, działaniach neurochirurgicznych, radioterapii stereotaktycznej, zabiegu z użyciem noża gamma lub połączenia różnych technik [19].

Krwawienie spowodowane pęknięciem tętniaka wewnątrzczaszkowego prowadzi do krwotoku podpajęczynówkowego lub wynaczynienia krwi do mózgu. Według aktualnych standardów w tym przypadku stosuje się wewnątrznaczyniową embolizację tętniaka, która wpływa na zmniejszenie ryzyka zgonu i występowania późniejszych powikłań, przeprowadzane jest również tzw. „klipsowanie tętniaka”, które odgrywa szczególnie ważną rolę, gdy tętniak jest umiejscowiony w przedniej części krążenia mózgowego lub przy trudnym dostępie [19].

2.3. Zakrzepica żył mózgu

Zakrzepica żył mózgu (ang. cerebral venous thrombosis, CVT) jest rzadko występującą postacią udaru - około 0,5 - 1% wszystkich przypadków [28]. Pomimo rozwoju technik diagnostycznych choroba ta ze względu na różnorodność czynników ryzyka, objawów i przyczyn nadal pozostaje wyzwaniem dla współczesnej medycyny [29]. Podstawą leczenia stanów ostrych w CVT jest przede wszystkim terapia farmakologiczna. Postępowanie nefarmakologiczne w przypadku CVT opiera się przede wszystkim na nakłuciach lędźwiowych, drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego, hemikraniektomii i trombektomii mechanicznej. W zakresie terapii CVT są to zagadnienia, których potencjalne korzyści i negatywne skutki są nadal badane, dlatego obecnie tego rodzaju techniki stosuje się tylko przy określonych wskazaniach, w których leczenie przeciwnie nie było wystarczająco skuteczne [9].

Upust płynu mózgowo-rdzeniowego poprzez nakłucie lędźwiowe należy rozważyć w przypadku nadciśnienia śródczaszkowego przed rozpoczęciem leczenia heparyną [9, 28]. Uważa się, że takie postępowanie ma korzystny wpływ na poprawę zaburzonej funkcji wzroku, jednak wymaga ono czasowego zaprzestania przyjmowania antykoagulantów [28, 29].

U pacjentów w fazie ostrej CVT zagrożonych wkliniowaniem podnamiotowym hemikraniektomia dekompresyjna może uratować życie [30].

Prace badawcze nad zastosowaniem drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego i nakłucia lędźwiowego jako systemu obniżania ciśnienia śródczaszkowego, hemikraniektomii jako rodzaju chirurgicznej dekompresji, a także mechanicznej trombektomii sugerują duży potencjał tych metod jako nefarmakologicznej terapii CVT, jednak nadal częściej stosowane są metody farmakologiczne [9, 28, 29].

3. POSTĘPY I INNOWACJE

3.1. Drenaż komorowy, kraniektomia dekompresyjna, kraniektomia z bezpośrednią wizualizacją

Mechaniczna trombektomia stała się standardem postępowania w przypadku ostrego udaru niedokrwienego z zamknięciem proksymalnym dużych naczyń. Innowacje w leczeniu niefarmakologicznym to przede wszystkim metody skupiające się na dwóch głównych kierunkach - nowatorskich technikach wewnątrznacyniowych oraz terapiach wspomagających i optymalizujących rewaskularyzację, a także ochronę półkul mózgowych [15, 31].

Drenaż komorowy zewnętrzny (External Ventricular Drain, EVD), czyli wentrykulostomia zewnętrzna, jest zabiegiem neurochirurgicznym stosowanym w celu monitorowania i leczenia podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego po urazowym uszkodzeniu mózgu, wodogłowia pierwotnego lub wtórnego do krwotoku podpajęczynówkowego, krwotoku śródmiaższowego, krwotoku śródkomorowego, nowotworów złośliwych i wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Wskazaniem do drenażu komorowego jest objętość PMR jednorazowo przekraczająca 100 ml. Urządzenie odprowadza z układu komorowego PMR w sposób ciągły, dzięki czemu zmniejsza ciasnotę wewnątrzczaszkową. Mniej inwazyjny jest drenaż lędźwiowy. Mimo że wszczępienie EVD uważane jest za procedurę niskiego ryzyka, może nieść ze sobą powikłania, takie jak krwotok, niedrożność układu drenującego oraz najczęstsze infekcje związane z EVD. Dlatego też nowoczesne badania skupiają się na redukcji możliwych skutków ubocznych oraz poprawie skuteczności i bezpieczeństwa podczas leczenia pacjenta [32, 33].

Inną metodą leczenia stosowaną przy udarze krwotocznym i niedokrwienym jest kraniektomia dekompresyjna (Decompressive Craniectomy, DC), która polega na usunięciu dużego płata kostnego i otwarciu leżącej poniżej opony twardej w celu opanowania obrzęku mózgu i podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Aktualne wyniki z wieloośrodkowych badań klinicznych dowodzą, że stosowane DC jako terapii ostatniego rzutu u pacjentów z ciężkim, utrwalonym i opornym na leczenie pourazowym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym prowadzi do znacznego zmniejszenia śmiertelności, ale zwiększa ryzyko niepełnosprawności w porównaniu z leczeniem farmakologicznym. Innowacyjne badania koncentrują się na identyfikacji cech klinicznych i widocznych w badaniach neuroobrazowych, aby zidentyfikować tych pacjentów, którzy przeżyliby zabieg z akceptowalną jakością życia, osiągnąć jak

najlepszy czas dla DC, wdrożyć najbardziej odpowiednie techniki operacyjne oraz sprawdzić czy niektóre terapie synergistyczne stosowane z DC mogą poprawić wyniki pacjentów [34, 35].

W leczeniu udarów krwotocznych korzystna wydaje się chirurgiczna ewakuacja krwiaka - kraniotomia z bezpośrednią wizualizacją. Jednym z mało-inwazyjnych podejść jest chirurgia stereotaktyczna, która wykorzystuje obrazowanie do stworzenia trójwymiarowej mapy dojścia do uszkodzonej części mózgu. Metoda ta jest połączona z śródskrzepowym wstrzyknięciem środków trombolitycznych. W badaniach wstępnych wykazano jej bezpieczeństwo oraz skuteczność zmniejszania zakrzepów i obrzęków okołonaczyniowych. Atrakcyjność leczenia polega na zminimalizowaniu wtórnych uszkodzeń neurologicznych w wyniku manipulacji chirurgicznych. Bezpośrednia wizualizacja krwiaka pozwala również na identyfikację i leczenie w czasie rzeczywistym pierwotnego źródła krwawienia [36, 37].

3.2. Komórki macierzyste

Dostępne terapie oferują niewiele w zakresie zwiększania neurogenezy i powrotu do zdrowia. Innowacyjne metody oparte na komórkach macierzystych uzupełniają te braki. Efekt terapeutyczny, jaki osiągają komórki macierzyste, zależy w dużym stopniu od rodzaju komórek macierzystych i drogi ich podawania [38].

Zgromadzone podczas badań na modelach zwierzęcych dowody wskazują, że uszkodzone funkcje mózgu można naprawić poprzez przeszczepienie płodowej komórki lub tkanki neuronalnej [39]. Podstawą tej terapii było wykazanie, że wyizolowane komórki progenitorowe (Neural Progenitor Cell, NPC), pochodzące z płytki neuronalnej embrionów myszy, po przeszczepie do mózgu dorosłych myszy, zróżnicowały się do komórek neuronalnych. Odkrycie to przyczyniło się do prowadzenia dalszych prac w kierunku zastosowania przeszczepów NPC w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych - w tym udaru mózgu [40, 41]. W trakcie innych badań wykazano, że poza tworzeniem nowych neuronów, efekty terapeutyczne przeszczepów ludzkich komórek progenitorowych (human NPC, hNPC) były również związane z wydzielaniem czynników angiogennych i neurotroficznych. Po sukcesie osiągniętym na modelach niedokrwiennych szczurów, rozpoczęto badania kliniczne z udziałem odpornej linii hNPC u ludzi, gdzie przeszczepienie domózgowe do 20 milionów komórek było tolerowane bez działań niepożądanych. Warto zaznaczyć, że opisana transplantacja poprawiła dodatkowo funkcjonalny powrót neurologiczny [38].

Komórki macierzyste szpiku kostnego przynoszą korzyści terapeutyczne poprzez tłumienie stanu zapalnego. Podlegają one wpływowi dynamicznego środowiska zapalnego i reagują na nie. Mogą wspierać lub hamować proliferację, przeżycie czy też różnicowanie w zależności od przyczyny, typów komórek zaangażowanych w proces i przewlekłości odpowiedzi [38, 42].

Do innego rodzaju komórek macierzystych pochodzących ze szpiku kostnego, przydatnych w terapii pacjentów udarowych, należą multipotencjalne dorosłe komórki progenitorowe (Multipotent Adult Progenitor Cells, MAPCs). In vitro wykazano, że mogą one dać początek komórkom z fenotypami mezo-, endo- i ektodermalnymi. Ich bezpośrednie wstrzyknięcie do obszarów okołomartwiczych mózgu szczura po niedokrwinnym uszkodzeniu mózgu spowodowało przywrócenie ruchu kończyn, a dożylnie iniekcje skutkowały poprawą funkcji motorycznych i neurologicznych [38, 43].

Na uwagę zasługują także mezenchymalne komórki macierzyste (Mesenchymal Stem Cell, MSC), które wykazują zdolność do wydzielania czynników zmniejszających poziom inhibitorów wzrostu aksonów oraz promujących wzrost i neurogenezę. W badaniach stwierdzono, że MSC mogą wywoływać jedynie efekt przejściowy, jednakże istnieje szansa, że różne pochodne MSC mogą okazać się bardziej skuteczne [38, 44]. Ludzka krew pępowinowa (human Umbilical Cord Blood, hUCB) zawiera MSC, dzięki którym wykazuje silne właściwości immunomodulujące. U szczurów z indukowanym udarem niedokrwinnym dożylnie podanie hUCB spowodowało migrację MSC do miejsca uszkodzenia, przyczyniając się do zmniejszenia objętości zmiany. Na podstawie powyższych obserwacji można stwierdzić, że hUCB prawdopodobnie pośredniczy w efektach terapeutycznych, dzięki zawierającym czynnikiom troficznym i cytokinom [38, 44, 45]. Niedawne badania wykazały, że hUCB może stanowić przyszłe, budzące mniej etycznych kontrowersji, źródło komórek macierzystych do naprawy i regeneracji tkanek [46].

4. PODSUMOWANIE

Skuteczność leczenia pacjentów po udarze, zależna jest od czasu w jakim zostanie ono wdrożone. Podstawą doboru sposobu ratowania stanu funkcjonalnego pacjenta jest prawidłowa diagnoza i szybki transport do ośrodka specjalistycznego. Złotym standardem stosowanym obecnie jest tromboliza dożylna, która w połączeniu z rekanalizacją naczyń metodami chirurgicznymi, daje zadawalające efekty w przywróceniu zdrowia pacjenta częściowo lub całkowicie. Nowoczesne techniki, jakie są obecnie testowane, opierają się głównie na

udoskonalaniu znanych nam i wykorzystywanych w praktyce metod. Specjaliści skupiają się na niwelowaniu ich wad podczas operacji, jak i późniejszych powikłań. Innowacyjne badania zwracają również uwagę na potencjał dotąd niewykorzystany, jakim są komórki macierzyste. Pomimo tego jak długo jest nam już znana problematyka udarów mózgu, nie zmniejsza się częstość ich występowania. Tendencja wzrostowa ryzyka epizodów związanych z tą chorobą wymusza wręcz szukanie jak najkorzystniejszego leczenia dostępnego przede wszystkim szybko i skutecznie.

REFERENCJE

1. Aho, K, Harmsen, P, Hatano, S, Marquardsen, J, Smirnov, VE, Strasser, T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980; 58: 113–130
2. Członkowska A, Niewada M. Udar mózgu. *Medycyna praktyczna*. Zaktualizowano 10 sierpnia 2020 r. Dostęp 15 marca 2021 r. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.29>
3. Dariusz Lewera, Zrozumieć Udar Mózgu. Wrocław, Wydawnictwo Continuo, 2018.
4. Papanagiotou P, Ntaios G. Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11(1). doi:10.1161/circinterventions.117.005362
5. Filipowska K, Wiśniewski A, Ślusarz R. Thrombolysis and Mechanical Thrombectomy as Leading Treatments for Acute Ischemic Stroke. *The Journal of Neurological and Neurosurgical Nursing.* 2019;8(4):177-181. doi:10.15225/pnn.2019.8.4.6
6. Trombektomia w udarze niedokrwiennym mózgu – stanowisko Komitetu Nauk Neurologicznych Polskiej Akademii Nauk - Nauka - PAN Czytelnia Czasopism. *Journals.pan.pl*. Published 2016. Accessed March 16, 2021. <https://journals.pan.pl/dlibra/publication/106853/edition/92549/content/trombektomia-w-udarze-niedokrwiennym-mozgu-stanowisko-komitetu-nauk-neurologicznych-polskiej-akademii-nauk-kobayashi-adam-niewada-maciej-czlonkowska-anna-ryglewicz-danuta-trojanowski-tomasz-fischer-urszula?language=pl>

7. Fransen PSS, Berkhemer OA, Lingsma HF, et al. Time to Reperfusion and Treatment Effect for Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurol.* 2016;73(2):190. doi:10.1001/jamaneurol.2015.3886
8. Lavine SD, Cockroft K, Hoh B, et al. Training Guidelines for Endovascular Ischemic Stroke Intervention: An International Multi-Society Consensus Document. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(4):E31-E34. doi:10.3174/ajnr.a4766
9. Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, Członkowska A, et al. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny.* 2019;15(A):1-156. doi:10.5603/ppn.2019.0001
10. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion. *JAMA.* 2017;318(5):443. doi:10.1001/jama.2017.9644
11. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology.* 2016;15(11):1138-1147. doi:10.1016/s1474-4422(16)30177-6
12. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2296-2306. doi:10.1056/nejmoa1503780
13. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2285-2295. doi:10.1056/nejmoa1415061
14. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3). doi:10.1161/str.0000000000000158
15. Ganesh A, Goyal M. Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Recent Insights and Future Directions. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(9). doi:10.1007/s11910-018-0869-8
16. Turk AS, Frei D, Fiorella D, et al. ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J NeuroIntervent Surg.* 2014;6(4):260-264. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011125

17. Turk AS, Spiotta A, Frei D, et al. Initial clinical experience with the ADAPT technique: A direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. *J NeuroIntervent Surg.* 2013;6(3):231-237. doi:10.1136/neurintsurg-2013-010713
18. Steiner T, Salman RA-S, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *International Journal of Stroke.* 2014;9(7):840-855. doi:10.1111/ij.s.12309
19. Wiszniewska M, Kobayashi A, Członkowska A. Postępowanie w udarze mózgu Skróty Wytycznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. *Polski Przegląd Neurologiczny.* 2012;8(4):161-175. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/33951/24918
20. Filip Raciborski, Mariusz Gujski, Gawińska E, et al. *Udary Mózgu: Rosnący Problem W Starzejącym Się Społeczeństwie.* Instytut Ochrony Zdrowia; 2016.
21. Morgenstern LB, Hemphill JC III, Anderson C, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2010;41(9):2108-2129. doi:10.1161/str.0b013e3181ec611b
22. Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, et al. Individual Patient Data Subgroup Meta-Analysis of Surgery for Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2012;43(6):1496-1504. doi:10.1161/strokeaha.111.640284
23. Kim JY, Bae H-J. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Management. *J Stroke.* 2017;19(1):28-39. doi:10.5853/jos.2016.01935
24. Mendelow A, Gregson B, Fernandes H, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *The Lancet.* 2005;365(9457):387-397. doi:10.1016/s0140-6736(05)70233-6
25. Hemphill JC III, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2015;46(7):2032-2060. doi:10.1161/str.0000000000000069

26. Karwacka M, Siemiński M, Nyka WM. Krwotok śródmózgowy. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2008;2(1):49-55. Accessed April 6, 2021. https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/10251/8751
27. Staykov D, Kuramatsu JB, Bardutzky J, et al. Efficacy and safety of combined intraventricular fibrinolysis with lumbar drainage for prevention of permanent shunt dependency after intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: A randomized trial and individual patient data meta-analysis. *Ann Neurol*. 2017;81(1):93-103. doi:10.1002/ana.24834
28. Boussier M-G, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *The Lancet Neurology*. 2007;6(2):162-170. doi:10.1016/s1474-4422(07)70029-7
29. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(4):1158-1192. doi:10.1161/STR.0b013e31820a8364
30. Coutinho JM, Majoie CBLM, Coert BA, Stam J. Decompressive Hemicraniectomy in Cerebral Sinus Thrombosis. *Stroke*. 2009;40(6):2233-2235. doi:10.1161/strokeaha.108.543421
31. McTaggart RA, Tung EL, Yaghi S, et al. Continuous aspiration prior to intracranial vascular embolectomy (CAPTIVE): a technique which improves outcomes. *J NeuroIntervent Surg*. 2016;9(12):1154-1159. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012838
32. Altschul D, Hamad MK, Kobets A, et al. A Retrospective Quality Analysis of External Ventricular Drain Infection Rates Following Stroke Diagnoses and Other Brain Injuries: Comparison of Emergency Room and ICU/OR Setting. *Cureus*. Published online March 3, 2020. doi:10.7759/cureus.7173
33. Targos, Alicja, et al. "Zastosowanie Międzynarodowej Klasyfikacji Praktyki Pielęgniarskiej (ICNP®) W Opiece Nad Pacjentem Z Wodogłowiem Po Wszczepieniu Zbiornika Rickhama." *Współczesne Pielęgniarstwo I Ochrona Zdrowia*, no. 3, 2017, pp. 107–109, Accessed 17 Mar. 2021.
34. Koliaş AG, Viaroli E, Rubiano AM, et al. The Current Status of Decompressive Craniectomy in Traumatic Brain Injury. *Curr Trauma Rep*. 2018;4(4):326-332. doi:10.1007/s40719-018-0147-x

35. Sahuquillo J, Dennis JA. Decompressive craniectomy for the treatment of high intracranial pressure in closed traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online December 31, 2019. doi:10.1002/14651858.cd003983.pub3
36. Khalessi A, Rennert R, Pannell Js. Advances in minimally invasive treatment of hemorrhagic and ischemic stroke. *Neural Regen Res*. 2016;11(2):228. doi:10.4103/1673-5374.177747
37. Ye, Yuanliang, et al. "Endoscopic Surgery without Decompressive Craniectomy in Large Putaminal Intracerebral Hemorrhage: Assessment of Efficacy and Safety." *Neurocritical Care*, vol. 32, no. 2, 16 Dec. 2019, pp. 392–399, 10.1007/s12028-019-00880-8.
38. Chrostek MR, Fellows EG, Crane AT, Grande AW, Low WC. Efficacy of stem cell-based therapies for stroke. *Brain Research*. 2019;1722:146362. doi:10.1016/j.brainres.2019.146362
39. Uchida K, Roach AH, Kawaja MD, Toya S. Cellular and Molecular Neurobiology. 1999;19(1):79-86. doi:10.1023/a:1006916624755
40. Fukunaga A, Uchida K, Hara K, Kuroshima Y, Kawase T. Differentiation and Angiogenesis of Central Nervous System Stem Cells Implanted with Mesenchyme into Ischemic Rat Brain. *Cell Transplant*. 1999;8(4):435-441. doi:10.1177/096368979900800415
41. Buse E. Ventricular cells from the mouse neural plate, stage Theiler 12, transform into different neuronal cell classes in vitro. *Anat Embryol*. 1987;176(3):295-302. doi:10.1007/bf00310185
42. Bellwald S, Weber R, Dobrocky T, et al. Direct Mechanical Intervention Versus Bridging Therapy in Stroke Patients Eligible for Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. 2017;48(12):3282-3288. doi:10.1161/strokeaha.117.018459
43. Dimomeletis I, Deindl E, Zaruba M, et al. Assessment of human MAPCs for stem cell transplantation and cardiac regeneration after myocardial infarction in SCID mice. *Experimental Hematology*. 2010;38(11):1105-1114. doi:10.1016/j.exphem.2010.06.013
44. Wang F, Tang H, Zhu J, Zhang JH. Transplanting Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Ischemic Stroke. *Cell Transplant*. 2018;27(12):1825-1834. doi:10.1177/0963689718795424

45. Laskowitz DT, Bennett ER, Durham RJ, et al. Allogeneic Umbilical Cord Blood Infusion for Adults with Ischemic Stroke: Clinical Outcomes from a Phase I Safety Study. *STEM CELLS Translational Medicine*. 2018;7(7):521-529. doi:10.1002/sctm.18-0008
46. van de Ven C, Collins D, Bradley MB, Morris E, Cairo MS. The potential of umbilical cord blood multipotent stem cells for nonhematopoietic tissue and cell regeneration. *Experimental Hematology*. 2007;35(12):1753-1765. doi:10.1016/j.exphem.2007.08.017
47. van de Ven C, Collins D, Bradley MB, Morris E, Cairo MS. The potential of umbilical cord blood multipotent stem cells for nonhematopoietic tissue and cell regeneration. *Experimental Hematology*. 2007;35(12):1753-1765. doi:10.1016/j.exphem.2007.08.017

OPIEKA NAD PACJENTEM POUDAROWYM - AKTUALNE I INNOWACYJNE POSTĘPOWANIE WSPOMAGAJĄCE PROCES REHABILITACJI

Gabriela Szpila, Patrycja Piłat, Paulina Eizerman, Angelika Garbacik

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

Abstrakt:

Apoplexia cerebri stanowi główną przyczynę nieprawności wśród osób dorosłych. Powrót do zdrowia po wystąpieniu udaru jest często powolny i niepełny, dlatego ważne jest jak najszybsze wprowadzenie rehabilitacji, która poprawia wyniki leczenia i zmniejsza ryzyko wtórnych powikłań tj. zapalenie płuc, zakrzepica żylna, zatorowość płucna, przykurcze. Rehabilitacja powinna być prowadzona przez specjalistyczny zespół (lekarze, fizjoterapeuci, neuropsycholodzy, logopedzi, terapeuci zajęciowi, pielęgniarki). Istotne znaczenie ma również kontynuacja ćwiczeń z pacjentem po wyjściu ze szpitala. W tym celu powstaje wiele nowych urządzeń, które sprawiają, że nawet osoba w podeszłym wieku, będzie mogła samodzielnie wykonać zalecane działania. Pacjenci po udarze często zmagają się z problemem niedowładu lub porażenia kończyn zarówno górnych, jak i dolnych. W tym przypadku, aby pomóc choremu, mogą być stosowane sEMG-BFB, urządzenia do przezskórnej stymulacji elektrycznej (TENS), terapia w lustrze, jak i nowe technologie m.in. inteligentne opaski, wykorzystanie wirtualnej rzeczywistości, aplikacje mobilne czy też innowacyjne roboty. Należy także wspomnieć o rozwijającym się farmakologicznym podejściu do rehabilitacji, które skupia się na neuroplastyczności. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie obowiązujących metod wykorzystywanych w rehabilitacji poudarowej, jak i ukazanie innowacyjnych urządzeń i technik, które ułatwią pacjentowi samodzielne ćwiczenie w domu.

Słowa kluczowe: rehabilitacja poudarowa, sEMG-BFB, czas, roboty, druk 3D

Abstract:

Apoplexia cerebri is the main cause of disability among adults. Recovery after a stroke is often slow and incomplete, so it is important to implement rehabilitation as soon as possible, which improves treatment results and reduces the risk of secondary complications such as pneumonia, venous thrombosis, pulmonary embolism and contractures. The rehabilitation should be carried out by a specialist team (doctors, physiotherapists, neuropsychologists, speech therapists,

occupational therapists, nurses). It is also important to continue exercising with the patient after leaving the hospital. For this purpose, many new devices are being developed, which will make it possible for even the elderly person to perform the recommended actions on their own. Patients after a stroke often struggle with paresis or paralysis of both upper and lower limbs. In this case, sEMG-BFB, transcutaneous electrical stimulation (TENS) devices, mirror therapy as well as new technologies such as smart wristbands, virtual reality, mobile applications or innovative robots can be used to help the patient. There the developing pharmacological approach to rehabilitation that focuses on neuroplasticity should also be mentioned. The aim of this study is to present the current methods used in the postural rehabilitation, as well as some innovative devices and techniques that will facilitate the patient's independent exercising at home.

Keywords: post-stroke rehabilitation, sEMG-BFB, time, robots, 3D printing

1. WSTĘP

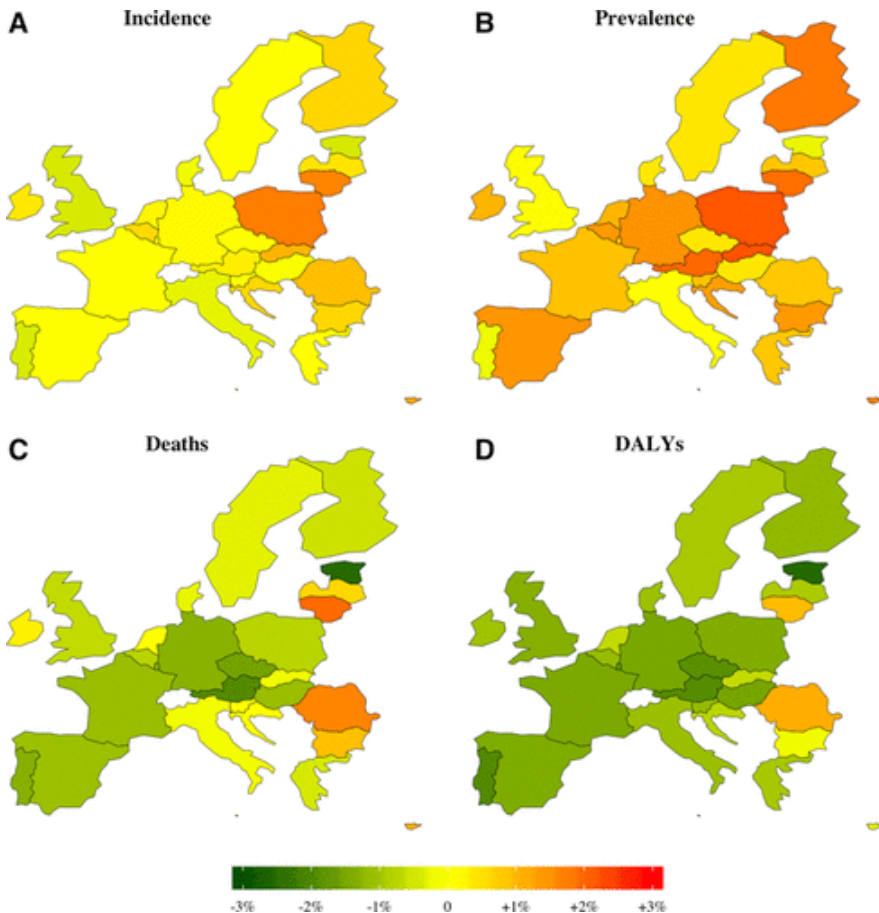
Dane Międzynarodowej Organizacji Zdrowia (ang. WHO – World Health Organization) z 2016 roku wskazują udar mózgu jako trzecią najczęstszą przyczynę niepełnosprawności na świecie [1]. Wśród mieszkańców Europy rozpoznaje się ok. 1,1 miliona udarów rocznie, z czego 440 000 to przypadki śmiertelne [2]. Z przewlekłą niepełnosprawnością w wyniku udaru zmagają się ponad 50% osób [3]. W ostatnich latach w większości krajów Unii Europejskiej zaobserwowano spadek umieralności z powodu udaru, lecz wzrosła bezwzględna liczba chorych w skali roku oraz wskaźnik DALYs (ang. disability adjusted life-years – lata życia skorygowane niepełnosprawnością, utracone z powodu złego stanu zdrowia) dla udarów niedokrwiennych i krwotocznych. Podobne tendencje prognozowane są również na lata 2017 – 2047 (rycina 1) [2,4].

Szacuje się, że w latach 2017 - 2047 liczba Europejczyków z przebytym udarem wzrośnie o 27%, czego główną przyczyną będzie starzenie się społeczeństwa (udar jest częściej wykrywany u osób ≥ 70 lat), a jednocześnie wskaźniki przeżywalności będą znacznie wyższe [2].

Ze względu na rosnącą liczbę osób wymagających rehabilitacji po udarze poszukiwanie innowacyjnych metod terapii stanowi ważny cel dla badań z sektora zdrowia publicznego w XXI wieku [1].

Postępowanie z pacjentem udarowym skupia się przede wszystkim na czynnościach zapewniających przeżycie, tj.: możliwie najszybszym transporcie do szpitala, diagnostyce obrazowej i wdrożeniu ograniczonego przez wąskie okno czasowe postępowania farmakologicznego/mechanicznego [5]. Przeprowadzenie odpowiednich procedur w fazie wczesnej udaru pozwala zabezpieczyć funkcje życiowe pacjenta, jednak dla większości osób jest to dopiero początek

długiej drogi do odzyskania sprawności i zmagają z licznymi komplikacjami zdrowotnymi. Wczesne powikłania udaru mózgu to między innymi: obrzęki mózgu, skurcze naczyń mózgowych, zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, zaburzenia neurologiczne, napady padaczkowe, infekcje, zakrzepy, zatory, zmiany w układzie sercowo-naczyniowym (zaburzenia pracy serca, niewydolność krążenia) [6,7]. W późniejszej fazie choroby borykają się z długotrwałymi skutkami incydentu mózgowego zarówno na płaszczyźnie fizycznej (przykurcze i zaniki mięśniowe, niedowłady, utrata automatyzmów ruchowych, uszkodzenie ośrodka mowy, problemy z przełykaniem), psychicznej (zaburzenia świadomości, emocji, osobowości, apatia, depresja, otępienie, napady lęku), jak i społecznej (wykluczenie, utrata statusu społecznego, izolacja) [4,8].



Rycina 1. Prognozowana średnia roczna zmiana procentowa w surowych wskaźnikach zapadalności (incidence), chorobowości (prevalence), zgonów (deaths) i lat życia skorygowanych o niepełnosprawność (DALYs) w latach 2018-2047 [2]

Wymienione wyżej dolegliwości w sposób znaczący wpływają na życie codziennie pacjenta, które zostaje podporządkowane chorobie. Na tym etapie bardzo ważną rolę odgrywa sprawna koordynacja działań terapeutycznych oraz rehabilitacja, której głównym celem jest odzyskanie częściowej lub całkowitej niezależności przez osobę dotkniętą udarem, poprawa jakości życia i powrót do funkcjonowania w społeczeństwie [5].

W przypadku uszkodzeń mózgu ważnym czynnikiem mającym wpływ na rokowania pacjenta jest czas - "czas to mózg". Szybka reakcja w fazie wczesnej udaru pozwala zatrzymać postępujące uszkodzanie tkanki nerwowej - główną przyczynę późniejszych powikłań. Szacuje się, że podczas każdej minuty trwania udaru niedokrwinnego dużych naczyń ludzki organizm traci około 1,9 miliona neuronów, z kolei każda godzina opóźnienia w leczeniu powoduje zanik takiej liczby neuronów jak podczas ok. 3,6 roku przeciętnego starzenia się [9]. Ze względu na znaczne tempo rozwoju uszkodzeń, każde opóźnienie pogarsza rokowania pacjenta i wpływa negatywnie na odzyskiwanie przez niego sprawności.

Odpowiednie zaopatrzenie chorego w stanie nagłym odgrywa kluczową rolę i stanowi podstawę dla jego przeżycia oraz rekonwalescencji, jednak równie ważnym aspektem postępowania jest rozpoczęcie rehabilitacji w jak najszybszym terminie - jeżeli to możliwe - natychmiast po ustabilizowaniu stanu chorego [5]. Należy jednak pamiętać, że przedwczesne wprowadzenie ćwiczeń może zwiększyć poziom stresu komórkowego i produkcję cytokin prozapalnych, które wpływają na nasilenie uszkodzania tkanek niedokrwiniennych. Wyniki badań Li et al. wskazują, że szczury, u których rozpoczęto ćwiczenia 3 dni po uzyskaniu reperfuzji, charakteryzują się lepszą odpowiedzią na wprowadzenie terapii [10].

Rehabilitacja po udarze powinna mieć charakter interdyscyplinarny - obejmować sferę fizyczną, psychiczną, jak również prewencję wtórną. W tym celu konieczne jest zaangażowanie i współpraca specjalistów z różnych dziedzin, szczególnie psychoterapeutów, lekarzy, fizjoterapeutów, pracowników społecznych oraz samego chorego i jego rodziny [5,11]. Koordynacja procesu rehabilitacji na tak wielu płaszczyznach stanowi znaczne wyzwanie i wiąże się z wieloma komplikacjami, które wpływają na efektywność terapii.

2. REHABILITACJA NIEFARMAKOLOGICZNA PO UDARZE MÓZGU

2.1. Miejsce odbywania się rehabilitacji, techniki, specjaliści

Udar mózgu (UM) jest główną przyczyną niepełnosprawności, która skutkuje nie tylko trwałymi deficytami neurologicznymi, ale także głębokim upośledzeniem sprawności fizycznej, przez co zwiększa się ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [12]. Neurorehabilitacja to metoda ponownego uczenia się wcześniej wyuczonego zadania w inny sposób – poprzez strategie kompensacyjne, albo poprzez adaptacyjną rekrutację alternatywnych ścieżek [13].

Rehabilitacja może odbywać się w różnych miejscach – w szpitalu, przychodni, społeczności lokalnej oraz w domach poszczególnych osób [14]. Podstawowym elementem jest wykwalifikowany personel (tab. 1) [15]. We wnioskach z przeglądu systematycznego literatury z 2018 roku, interwencje telerehabilitacyjne okazały się równie skuteczne w leczeniu zaburzeń motorycznych, korowych i stanów emocjonalnych jak konwencjonalna terapia [16].

Złotym standardem w rehabilitacji ruchowej po udarze stanowią techniki oparte na treningu, obejmujące zarówno terapię fizyczną, jak i zajęciową [17]. Optymalny czas rozpoczęcia rehabilitacji pozostaje nieokreślony ze względu na osobnicze różnice w udarach (rodzaj, umiejscowienie uszkodzenia, stan zdrowia pacjenta, polimorfizm genetyczny, czynniki środowiskowe itd.). Istnieją jednak dowody na to, że w przypadku niektórych deficytów rozpoczęcie kuracji w ciągu pierwszych 2 tygodni od udaru jest korzystne, natomiast wdrożenie jej w ciągu pierwszych 24 godzin może być szkodliwe. Dlatego zaleca się podjęcie leczenia wtórnego w pierwszych dniach [7,18,19]. Rodzaje podejmowanych działań poprawy zdrowia i sprawności funkcjonalnej to m.in.:

- ćwiczenie równowagi – wzmocnienie lub przywrócenie równowagi i poprawa symetrycznego rozkładu ciężaru ciała
- ćwiczenie chodzenia – utrzymanie lub przywrócenie autonomicznych i dobrowolnych ruchów ciała, wykonywane często na bieżni
- trening siłowy – trening oporowy utrzymuje lub zwiększa siłę mięśni, ważna jest powtarzalność, systematyczność oraz skupianie się na poszczególnych partiach ciała
- trening krążeniowo-oddechowy – poprawa wydolności pacjenta
- praktyka mentalna lub wyobrażenia mentalne – pacjent nie wykonuje ruchu, ale przypomina sobie jak powinien wyglądać

- współpraca z psychoterapeutami – wpływa na motywację i nastrój pacjenta, ułatwia przejście przez ciężki okres rehabilitacji [13,20,21].

W przeglądzie systematycznym Hendrickx'a z 2020 r. i w metaanalizie Saunders z 2020r. wykazano, że wprowadzenie edukacji zdrowotnej podniosło poziom sprawności fizycznej oraz że same ww. zajęcia i treningi znacząco obniżyły stopień niepełnosprawności [22].

Tabela 1. Tabela przedstawia rekomendacje zorganizowanej opieki udarowej [15]

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Każdy pacjent z udarem mózgu powinien być hospitalizowany na oddziale udarowym zapewniającym kompleksową opiekę i rehabilitację zajęciową	Wysoka	Silny
Pacjenci po udarze po wypisaniu ze szpitala powinni mieć dostęp do rehabilitacji środowiskowej, prowadzonej przez zespół wyspecjalizowany w opiece udarowej	Wysoka	Silny
Pacjenci z umiarkowanym i lekkim udarem powinni być objęci programem wczesnego wypisania ze wsparciem środowiskowym jako uzupełnieniem konwencjonalnej rehabilitacji szpitalnej	Średnia	Słaby
Zespół wczesnego wsparcia środowiskowego powinien być wyspecjalizowany w opiece udarowej, mieć wielospecjalistyczny charakter, a w jego skład powinni wchodzić co najmniej: pielęgniarka, fizjoterapeuta, logopeda i terapeuta	Niska	Silny

2.2. Refundacje NFZ, powikłania po udarze i ich leczenie

Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) refunduje rehabilitację wczesną, obejmującą okres od 9 do 16 tygodni w ciągu roku od zachorowania. Jeżeli w tym czasie pacjent nie odzyska sprawności lub potrzebna jest dalsza rehabilitacja, w ciągu kolejnych lat może on skorzystać z bezpłatnych zabiegów trwających 3-6 tygodni w roku. Fundusze NFZ pokrywają opłaty za 80 dni zabiegów udzielanych przez fizjoterapeutę w domu chorego [22].

Jednym z priorytetów rehabilitacji po udarze mózgu jest zmniejszenie czynników ryzyka udaru (np. poprzez leczenie i kontrolę chorób współistniejących,

takich jak nadciśnienie tętnicze). Kolejnym ważnym celem jest zapobieganie i leczenie wtórnych powikłań towarzyszących udarom [23].

U pacjentów często pojawia się ból ośrodkowy lub nocyceptywny (szczególnie w barku). Pomoc fizjoterapeutów polega w tym wypadku na unieruchomieniu, wykonaniu masażu lub ruchów biernych. Z powodu zmniejszonej mobilności rośnie również ryzyko rozwoju odleżyn, w tym przypadku zaleca się odpowiednie odżywianie, pielęgnacja przeciwoodleżynowa i obracanie się na łóżku [23,24].

Ruchomość chorego może być w znacznym stopniu ograniczona przez spastyczność. Pomocne mogą się okazać różne interwencje terapeutyczne: bierne rozciąganie, szynowanie oraz terapia postawy i ruchu. Zabieg neurochirurgiczny w leczeniu spastyczności jest metodą terapeutyczną podejmowaną w ostateczności - w razie nieskuteczności leczenia zachowawczego i zagrażającego wgłobienia. Zmniejszona ruchomość pacjenta po udarze naraża go na rozwój zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Aby zapobiec tym powikłaniom stosuje się heparynę drobnocząsteczkową i pończochy uciskowe [7,20,23,24].

Nietrzymanie moczu i stolca jest częstą dolegliwością po udarze i wiąże się ze słabymi wynikami czynnościowymi. W tym przypadku stosuje się cewnik założony na stałe, co pomaga utrzymać równowagę gospodarki wodnej, zapobiega zatrzymaniu moczu i uszkodzeniom skóry. Nietrzymanie stolca jest mniej powszechne ze względu na wprowadzenie odpowiedniej profilaktyki [23,25].

Powikłaniami po udarze, które również wymagają leczenia są m.in. zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe i obrzęk mózgu, rozwijające się już po upływie jednej doby (szczyt przypada na 4.-5. dzień). Pomoc doraźna dla takiego pacjenta opiera się na prawidłowym ułożeniu w spoczynku i w trakcie wykonywanych ruchów. Dodatkowo zapobiega się hipoksemii i wychłodzeniu/ przegrzaniu organizmu. Dopuszczalne jest zastosowanie hiperwentylacji, przy prawidłowej perfuzji naczyń, która obniża ciśnienie wewnątrzczaszkowe o 25–30% [7,26].

Jednym z powikłań krwotoku podpajęczynówkowego, występującym u ok. 70% pacjentów po paru tygodniach, jest skurcz naczyń mózgowych w miejscu innym niż tym, w którym doszło do pęknięcia tętniaka, a powikłaniem tego zdarzenia może być kolejny udar mózgu. Leczeniem zapobiegawczym jest utrzymywanie normowolemii, normotermii prawidłowego utlenowania krwi [7,27].

Udar niedokrwienny jest często czynnikiem epileptogennym - stanowi do 9% przyczyn przypadków padaczki (same choroby naczyniowo-mózgowe do 11%). Napady padaczkowe są zwykle ogniskowe lub ogniskowe przechodzące w obustronne toniczno-kloniczne (u ~5% chorych). Występują one najczęściej w pierwszej dobie po udarze i mogą one nawracać. W tym przypadku stosuje się leczenie farmakologiczne oraz zapewnia się opiekę wykwalifikowanego personelu medycznego [7,28].

Osoby po UM mają zwiększoną częstość występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych, takich jak uogólnione zaburzenia lękowe, stany psychoetyczne, apatia, zaburzenia obsesyjne i depresja. Tzw. depresja poudarowa (Post-Stroke Depression, PSD) występuje u 20-65% pacjentów. Ma ona negatywny wpływ na rehabilitację, wyniki funkcjonalne, wznowienie aktywności społecznej i jakość życia. Leczymy ją za pomocą środków przeciwdepresyjnych oraz psychoterapii prowadzonej najczęściej przez psychiatrę [29,30].

2.3. Nowsze metody rehabilitacji

Interesującą metodą potwierdzającą skuteczność w poprawie wydajności motorycznej jest połączenie indukowanych elektrycznie bodźców czuciowych poprzez przezskórną elektryczną stymulację nerwów (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, TENS) z treningiem związanym z zadaniami (Tinnitus Retraining Therapy, TRT). Liczne badania wykazały, że obszary reprezentacji kory mózgowej są stale modyfikowane przez bodźce sensoryczne i doświadczenia motoryczne, które odgrywają główną rolę w późniejszej reorganizacji fizjologicznej zachodzącej w sąsiednich nienaruszonych tkankach mózgu po jego urazach. Badania wykazały, że aferentne bodźce wywołane przez TENS docierają zarówno do kory czuciowej, jak i motorycznej. Dwadzieścia sesji programów domowych może poprawić funkcję motoryczną kończyn dolnych u pacjentów po udarze sprzed co najmniej roku [31].

Kolejną, krótkoterminową metodą jest 6-tygodniowa interwencja sEMG-BFB (Surface Electromyography - Biofeedback), która skutecznie poprawia funkcję motoryczną niesprawnego po udarze obszaru ciała. Elektromiografia powierzchniowa (sEMG) może być stosowana jako parametr biofeedbacku (BFB) w celu dostarczenia pacjentom informacji zwrotnej w czasie rzeczywistym o aktywności poszczególnych mięśni, aby pomóc w wykonywaniu różnych zadań podczas fizjoterapii. Wyniki stosowania sEMG-BFB są bardzo obiecujące w leczeniu chorych po udarze [32,33].

Terapia lustrzana jest stosowana w celu poprawy funkcji motorycznych po udarze. Polega ona na umieszczeniu lustra w płaszczyźnie środkowej pacjenta i odbijaniu w ten sposób ruchów strony zdrowej. W tej konfiguracji poruszanie kończyną sprawną tworzy iluzję normalnych mechanizmów kończyny niedowładnej. Jedną z zalet tej metody jest łatwa aplikacja i możliwość przeprowadzenia jej w domu. Koncepcja terapii lustrzanej została uzasadniona neurofizjologicznie - od dawna istnieją dowody na to, że obserwacja ruchów i wykonywanie obserwowanych czynności ma podobne obszary korowo-motoryczne. Lustrzane odbicie ruchu prowadzi do dodatkowej aktywacji półkuli przeciwległej do postrzeganej kończyny. Złudzenie lustrzane może zwiększyć pobudliwość korowo-mięśniową kończyny niedowładnej [34].

Międzynarodowe wytyczne dotyczące opieki nad pacjentami po udarze zalecają rutynową ocenę i leczenie problemów psychologicznych i emocjonalnych po udarze. Wprowadzenie pracownika opieki nad rodziną po udarze poprawiło stan psychiczny pacjentów i ich opiekunów [35,36].

3. INNOWACJE W REHABILITACJI

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat opracowano wiele metod rehabilitacji poudarowej, jednak nadal kluczowym punktem jest usprawnienie systemu kierowania i wdrażania tego procesu u chorych. Dobre wyniki rehabilitacji uzależnione są od motywacji pacjenta i jego współpracy z zespołem oraz jak najszybszego rozpoczęcia ćwiczeń nad poprawą sprawności [37].

Najczęstszym zaburzeniem po udarze mózgu jest upośledzenie funkcji sensomotorycznych po jednej stronie ciała - przeciwnej do uszkodzonej półkuli. Około 60% osób, które przeżyły udar cierpi z powodu upośledzenia funkcji sensomotorycznych ręki i niestety tylko niewielka liczba pacjentów wraca do pełnej sprawności, dlatego powstają coraz nowsze techniki, które pomogą rozwiązać ten problem [38].

3.1. Farmakoterapia w opiece nad pacjentem poudarowym

W trakcie rehabilitacji poudarowej pacjenci przyjmują szereg leków w ramach profilaktyki wtórnej, zwalczania powikłań (np. spastyczność, ból, odleżyny, nietrzymanie moczu i stolca, zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej, depresja) czy leczenia chorób współistniejących (np. nadciśnienie tętnicze) [15,23]. Niezmiernie ważne jest także niestosowanie leków, które mają udowodniony negatywny wpływ na procesy związane z regeneracją mózgu

[15]. Należą do nich m.in. benzodiazepiny i środki antycholinergiczne [15,39], a także barbiturany oraz neuroleptyki [15,40,41].

Innowacyjne podejście do rehabilitacji pacjenta po udarze mózgu obejmuje farmakologiczne wspomaganie procesów stojących za neuroplastycznością [42]. Należy zaznaczyć, iż skuteczność stosowanych w tym celu leków jest wciąż dyskutowana [15], a ponadto, ponieważ większość badań zakłada, że farmakoterapia stanowi zaledwie dodatek do standardowej rehabilitacji, problematyczna wydaje się być realna ocena efektywności leczenia. Poniżej przedstawiono wybrane przykłady substancji wykazujących potencjalne korzyści terapeutyczne.

Brane pod uwagę są amfetaminy - głównie dekstroamfetamina (ze względu na jej silniejszy wpływ na OUN, względem działania obwodowego), ale także racemat amfetaminy, czyli d,l-amfetamina, a nawet metamfetamina [41,43,44]. Ich działanie polega na blokowaniu wychwytu zwrotnego dopaminy, noradrenaliny i serotoniny oraz zwiększaniu wydzielania danych substancji z neuronów presynaptycznych [41]. W wyniku badań wykazano co prawda potencjalnie pozytywny wpływ amfetamin na funkcje motoryczne i językowe, jednakże nie istnieją ku temu jednoznaczne dowody [43].

Następnym proponowanym lekiem jest stanowiąca podstawę terapii choroby Parkinsona lewodopa [41,45-47], która w mózgu ulega metabolizmowi do dopaminy i noradrenaliny [41,45]. Zwykle podawana jest razem z obwodowym inhibitorem dekarboksylazy, celem zwiększenia jej stężenia w synapsach OUN [45,46]. Wykazano, że L-dopa powoduje poprawę funkcji motorycznych, niezależnie od wyjściowego stopnia sprawności chorego [46]. Zauważono także jej pozytywny wpływ na zdolności językowe u pacjentów z afazją [48].

Kolejną rozważaną grupą leków są antydepresanty. Sugeruje się bowiem, że selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), a w szczególności fluoksetyna, poza pozytywnym wpływem na nastrój pacjentów, zwiększają neuroregenerację [49], a także stymulują neurogenezę w hipokampie, zmniejszają produkcję cytokin prozapalnych i zwiększają wytwarzanie czynników neurotroficznych (np. VEGF - czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego) [50], dzięki czemu pełnią one istotną rolę w przywracaniu funkcji motorycznych i powrocie do samodzielnego wykonywania czynności codziennych [49,51].

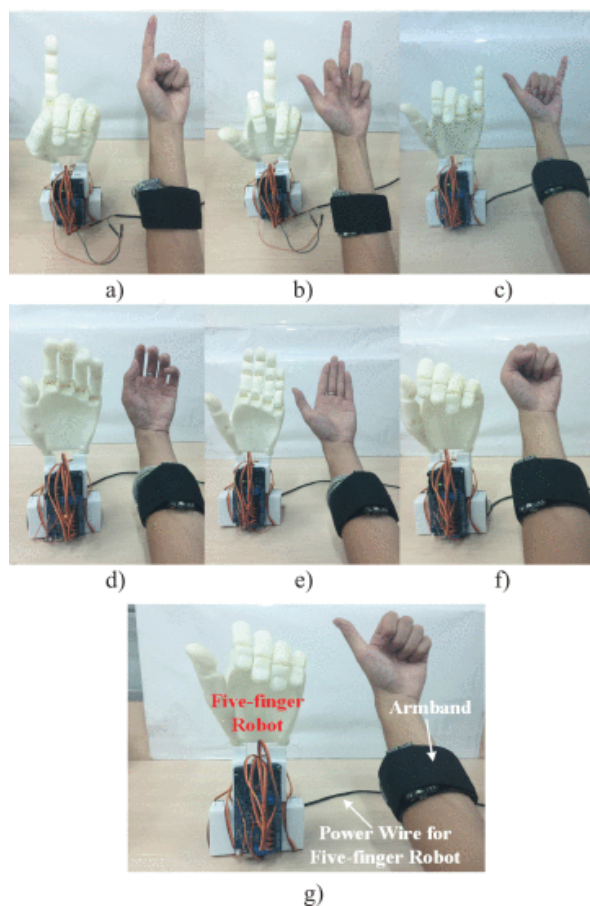
3.2. Smart band & drobne roboty

Niedowład nadgarstka u pacjentów po udarze występuje równie często jak inne schorzenia. Niedawno zaczęły się badania nad zastosowaniem popularnych opasek typu smart band współpracujących z robotami, w celu usprawnienia i poprawy jakości rehabilitacji u chorych. Fizykoterapia wspomagana inteligentnymi urządzeniami może zapewnić dokładne i regularne ćwiczenia bez pominięcia żadnego kroku, nawet w przypadku nieobecności terapeuty. Te zrobotyzowane urządzenia o dwóch DOF potrafią uczyć się np. ruchów nadgarstka od fizjoterapeuty poprzez wspomnianą elektroniczną opaskę smart band [52].

Ciekawym pomysłem jest wydrukowanie ręki robota za pomocą drukarki 3D (ryc.2) i sterowanie nią za pomocą algorytmu ML (ang. Machine Learning) [53]. Wiele osób ze względów finansowych nie może pozwolić sobie na pomoc urządzeń zrobotyzowanych w treningu ręki, a ich wydrukowanie znacznie zmniejsza koszty i sprawia, że są bardziej przystępne dla pacjentów [54]. Ruchy ręki zostały przekształcone w serię poleceń, które zostały wykorzystane do napędzania silników zamontowanych wewnątrz ręki robota. Naśladowanie gestów pacjenta w czasie rzeczywistym dało użytkownikom informację zwrotną o aktywności mięśni i pomogło im wzmocnić ich wzorce ruchowe [53].

Dzięki drukowi 3D mogą powstać również ortezy, które są opłacalnym rozwiązaniem do użytku domowego, ograniczają również liczbę osób, potrzebną do procesu rehabilitacji. Do ich zalet należy m.in. łatwość montażu, zwiększona liczba godzin spędzonych na rehabilitacji, a także niezależność pacjentów. ortezy ułatwiają wykonywanie czynności codziennych i są dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta. Pomagają również w uniknięciu dalszego rozwoju przykurczu [54].

Duży stopień porażenia nerwów ręki u niektórych pacjentów powoduje, że korzystanie z rozwiązań oferowanych przez robotykę jest niemożliwe. W tym przypadku interesującym rozwiązaniem może okazać się rehabilitacja z wykorzystaniem rękawicy TipStim. Autorzy pracy proponują wykorzystanie metody elektrostymulacji opuszek palców z zaproponowanymi nowymi elektrodami u pacjentów z niedowładem kończyny górnej w celu poprawy czucia powierzchownego i głębokiego, a także sprawności ręki [55].



Rycina 2. Na rycinie przedstawiono wyniki rozpoznawania gestów w czasie rzeczywistym i odwzorowanie ich przez robota [53]

3.3. Wirtualna rzeczywistość

Wirtualna rzeczywistość i interaktywne gry wideo z konsolami [59] stanowią nowe, alternatywne metody leczenia w rehabilitacji udaru mózgu [56]. Podejmowane są także próby udoskonalania aktualnych metod - np. VRRT (ang. Virtual Reality Reflection Therapy) jest technicznie ulepszoną wersją koncepcji terapii w lustrze [57]. Natomiast VR (ang. Virtual Reality) jest generowaną komputerowo interaktywną symulacją, która imituje rzeczywistość i zapewnia użytkownikom sztuczne środowisko wraz z informacjami sensorycznymi podobnymi do tych, które występują w świecie rzeczywistym [60].

Systemy terapeutyczne CBVE (custom-built virtual environment) czy CVGC (commercial video gaming console) np. Xbox Kinect zapewniają kilka

cech, takich jak powtarzalność, intensywność, rosnąca trudność czy motywacja, które są pomocne w przyspieszeniu regeneracji deficytów motorycznych UL (upper limb) po udarze [58,60]. Pacjenci zachęcani formą ćwiczeń, chętniej je powtarzają i spędzają w ten sposób więcej czasu na rehabilitacji. Systemy są łatwe w użyciu, atrakcyjne dla pacjentów, niedrogie i łatwo dostępne. Kilka gier zostało zaadoptowanych przez klinicystów, chociaż nie były one docelowo projektowane w celach rehabilitacyjnych [58,60]. Wirtualna rzeczywistość może być interesującym uzupełnieniem dla standardowej terapii [59]. Wykorzystanie VR wykazało zależne od praktyki wzmocnienie uszkodzonego ramienia poprzez ułatwienie reorganizacji korowej. Proces ten może być ułatwiony przez zapewnienie wielozmysłowego (wzrokowego, słuchowego i dotykowego) sprzężenia zwrotnego w niektórych systemach VR [60].

Wyróżnić możemy RehabMaster, który składa się z czterech elementów: modułu zarządzania użytkownikiem (zawierający np. skróconą dokumentację medyczną, historię sesji RehabMaster pacjenta i notatki terapeuty dotyczące sesji), modułu oceny, który śledzi postępy rehabilitacji pacjenta, programu treningu rehabilitacyjnego, który prosi pacjentów o naśladowanie niektórych z 40 różnych ruchów wykonywanych przez awatara oraz gier rehabilitacyjnych, które zapewniają wciągającą formę ćwiczeń rehabilitacyjnych z wykorzystaniem gier [61].

Pomimo obiecujących efektów konieczne są jednak dalsze badania kliniczne z dłuższym okresem obserwacji i z większą grupą badawczą, w celu określenia optymalnego czasu trwania i intensywności wspomagania rehabilitacji tą metodą [62].

3.4. Aplikacje mobilne

W XXI wieku znaczący odsetek społeczeństwa korzysta w życiu codziennym z urządzeń mobilnych i komputerów. Wykorzystanie tego zjawiska do celów diagnostycznych i terapeutycznych (np. za pomocą aplikacji mobilnych) pozwoli na dotarcie do większej liczby osób, co może mieć korzystny wpływ na wczesne rozpoznanie udaru mózgu jak i monitorowanie efektów rehabilitacji

Platformy MEDUSA (Medical Distributed Utilization of Services & Applications), czy też CPMA (Clinical Performance Monitoring Application) są jednymi z osiągnięć, które pozwalają na monitorowanie danych pacjentów po udarze i wszelkich środków, jakie należałoby wprowadzić w celu zwiększenia skuteczności rehabilitacji. Seo et al., zaproponowali również technikę walidacji skuteczności aplikacji mobilnej w określaniu zagrożeń naczyniowych

u pacjentów z udarem mózgu. Badanie wykazało, że dyslipidemie, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca były podstawą przewidywania udaru mózgu u chorych [63]. Wprowadza się także specjalnie aplikacje do badania wad słuchu związanych z udarem, a także takie, które pozwalają rehabilitować mowę, ilustrując ruchy języka i warg (SmallTalk) [64]. Wiele osób nie jest świadoma jakie są pierwsze objawy udaru, dlatego powstają aplikacje, które proszą o wykonanie trzech prostych zadań: uśmiechnięcie się, powtórzenie prostej fazy i następnie podniesienie ręki do góry. Jest to ułatwieniem do postawienia szybkiej diagnozy i właściwego postępowania w przypadku wykrycia choroby [65].

Powstawanie technik opierających się na tworzeniu chmury z danymi pacjentów poudarowych także pomoże współczesnemu systemowi na szybkie i dokładne monitorowanie pacjenta z każdego miejsca, bez konieczności wizyt domowych. Jest to dobre rozwiązanie, ponieważ każdy członek zespołu specjalistycznego miałby dostęp do tego typu danych i mógłby już na poziomie internetowym obserwować postępy oraz zlecać kolejne kroki rehabilitacyjne [63,65]. Opracowanie aplikacji mobilnej, która uzmysłowi chorym jak ważne jest zachowanie dobrego stylu życia [66], może mieć istotny wpływ na prewencję udaru mózgu, będącego jedną z głównych przyczyn zgonów i niepełnosprawności na świecie [4].

Rozwijająca się telerehabilitacja pozwoli pacjentowi na wykonywanie ćwiczeń w domu, bez konieczności transportu do odległych placówek. Dzięki temu zmniejszą się koszty oraz obciążenie związane z podróżami, a także nie będzie wymagany specjalistyczny sprzęt [67].

3.5. Zrobotyzowane egzoszkielety

Wspólną cechą robotów do treningu chodu jest możliwość wspomagania ciężaru ciała i ruchu pacjentów. Badania wykazały, że zmniejszają one zużycie energii i obciążenie układu krążeniowo-oddechowego. Urządzenia te można sklasyfikować w zależności od ruchu, jaki wykonują w ciele pacjenta [68]. Wy różnić możemy m.in. Lokomat [68], egzoszkielec HAL [69] czy też ReWalk ReStore™ [70]. Egzoszkielety umożliwiają chodzenie nawet po twardej, płaskiej powierzchni, a egzoszkielec robot kostkowy wspomaga również wchodzenie i schodzenie ze schodów [70, 71]. Mogą one zmniejszyć powikłania po udarze i tym samym obniżyć śmiertelność [72]. U osób z niedowładem połówczym po udarze mózgu, ReStore™ działa w celu modyfikacji wzorca chodu użytkownika, zapewniając siły wspomagające zgięcie podeszwowe i grzbietowe stawu skokowego równoległe do mięśni niedowładnych [70].

4. PODSUMOWANIE

Rehabilitacja pacjenta poudarowego jest procesem trudnym i długotrwałym. Ważne jest szybkie rozpoczęcie ćwiczeń z chorym, aby zmniejszyć występowanie powikłań po udarze. Jeśli jest to możliwe warto wdrożyć ten proces już w szpitalu. Poza aktualnie obowiązującymi metodami rehabilitacji przyszłość stanowią nowo-powstające techniki. Uwagę przykuwa wykorzystanie wirtualnej rzeczywistości do celów ćwiczeniowych lub stale rozwijająca się robotyka. Ortezy czy też drobne roboty mogą być wytwarzane przy użyciu druku 3D, co w znaczny sposób zmniejsza koszty produkcji i sprawia, że narzędzia te są łatwiej dostępne dla pacjenta. Innowacją jest również wprowadzenie nowych leków, które są przyszłościowym rozwiązaniem wspomagającym powrót do sprawności pacjentów poudarowych. Dąży się do tego, aby proces rehabilitacji był szybciej dostępny dla pacjenta i bardziej komfortowy. Obserwując postęp techniki już niedługo pojawią się interesujące narzędzia, które wspomogą specjalistów w pracy z pacjentem udarowym.

REFERENCJE

1. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: a global response is needed. *Bull World Health Organ.* 2016;94(9):634-634A. doi:10.2471/blt.16.181636
2. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe. *Stroke.* 2020;51(8):2418-2427. doi:10.1161/strokeaha.120.029606
3. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Research and Treatment.* 2018;2018:1-10. doi:10.1155/2018/3238165
4. Filip Raciborski, Mariusz Gujski, Gawińska E, et al. Udary Mózgu: Rosnący Problem W Starzejącym Się Społeczeństwie. Instytut Ochrony Zdrowia; 2016.
5. Wiszniewska M, Kobayashi A, Członkowska A. Postępowanie w udarze mózgu. Skrót Wytycznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. *Polski Przegląd Neurologiczny.* 2012;8(4):161-175. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/33951/24918

6. Fudala M, Broła W, Czernicki J. Stan funkcjonalny chorych trzy lata po udarze mózgu w zależności od powikłań neurologicznych i ogólnomedycznych. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie, Rzeszów* 2013, 1, 7-20, https://www.researchgate.net/publication/255322289_Functional_status_of_patients_after_stroke Depending_on_neurological_and_medical_complications_in_three_years_follow-up Accessed March 16, 2021.
7. Andrzej Szczeklik, Piotr Gajewski, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Polski Instytut Evidence Based Medicine. *Interna Szczeklika* 2020. Medycyna Praktyczna; 2020.
8. Kamusińska E., Rojowska A., Akceptacja niepełnosprawności przez osoby po przebytym udarze mózgu. *Studia Medyczne* 2012; 25 (1), 37-42. https://studiamedyczne.ujk.edu.pl/doc/SM_tom_25/Akceptacja%20niepelnosprawnosci.pdf, Accessed: 16 March 2021
9. Saver JL. Time Is Brain—Quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263-266 doi:10.1161/01.str.0000196957.55928.ab
10. Li F, Pendy JT Jr, Ding JN, et al. Exercise rehabilitation immediately following ischemic stroke exacerbates inflammatory injury. *Neurological Research*. 2017;39(6):530-537. doi:10.1080/01616412.2017.1315882
11. Nair K, Taly A. Stroke rehabilitation: Traditional and modern approaches. *Neurology India*. 2002;50(supl 1), 85-93. https://www.researchgate.net/publication/10830190_Stroke_rehabilitation_Traditional_and_modern_approaches Accessed March 16, 2021.
12. Ivey FM, Hafer-Macko CE, Macko RF. Exercise rehabilitation after stroke. *NeuroRX*. 2006;3(4):439-450. doi:10.1016/j.nurx.2006.07.011
13. Rensink, M., Schuurmans, M., Lindeman, E. i Hafsteinsdottir, T. (2009). Trening zadaniowy w rehabilitacji po udarze: przegląd systematyczny. *Journal of Advanced Nursing*, 65 (4), 737-754. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2008.04925.x>
14. Dworzynski K, Ritchie G, Fenu E, MacDermott K, Playford ED. Rehabilitation after stroke: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2013;346(jun12 1):f3615-f3615. doi:10.1136/bmj.f3615

15. Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, Członkowska A, et al. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2019;15(A):1-156. doi: 10.5603/ppn.2019.0001
16. Sarfo FS, Ulasavets U, Opare-Sem OK, Ovbiagele B. Tele-Rehabilitation after Stroke: An Updated Systematic Review of the Literature. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27(9):2306-2318. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.013
17. Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(2):76-85. doi:10.1038/nrneurol.2010.200
18. Coleman ER, Moudgal R, Lang K, et al. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(12). doi:10.1007/s11883-017-0686-6
19. Stewart JC, Cramer SC. Genetic Variation and Neuroplasticity: Role in Rehabilitation After Stroke. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2017;41:S17-S23. doi:10.1097/npt.0000000000000180
20. Morris J, Oliver T, Kroll T, MacGillivray S. The Importance of Psychological and Social Factors in Influencing the Uptake and Maintenance of Physical Activity after Stroke: A Structured Review of the Empirical Literature. *Stroke Research and Treatment*. 2012;2012:1-20. doi:10.1155/2012/195249
21. Saunders DH, Sanderson M, Hayes S, et al. Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online March 24, 2016. doi:10.1002/14651858.cd003316.pub6
22. Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji. Rekomendacja nr 8/2020 Prezesa AOTMiT z dnia 30 listopada 2020 r.
23. Whitehead, S., & Baalbergen, E. (2019). Post-stroke rehabilitation. *South African Medical Journal*, 109(2), 81-83. doi:10.7196/SAMJ.2019.v109i2.00011
24. Hatem SM, Saussez G, della Faille M, et al. Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery. *Front Hum Neurosci*. 2016;10. doi:10.3389/fnhum.2016.00442

25. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M. Incontinence after stroke in a rehabilitation setting: Outcome associations and predictive factors. *Neurology*. 1996;47(3):659-663. doi:10.1212/wnl.47.3.659
26. Jeon S-B, Koh Y, Choi HA, Lee K. Critical Care for Patients with Massive Ischemic Stroke. *J Stroke*. 2014;16(3):146. doi:10.5853/jos.2014.16.3.146
27. Al-Khindi, T., Macdonald, R. L., & Schweizer, T. A. (2010). Cognitive and Functional Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 41(8). <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.581975>
28. Myint, P. K. (2006). Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgraduate Medical Journal*, 82(971), 568–572. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.041426>
29. Ahn D-H, Lee Y-J, Jeong J-H, Kim Y-R, Park J-B. The Effect of Post-Stroke Depression on Rehabilitation Outcome and the Impact of Caregiver Type as a Factor of Post-Stroke Depression. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(1):74. doi:10.5535/arm.2015.39.1.74
30. Sinyor D, Amato P, Kaloupek DG, Becker R, Goldenberg M, Copersmith H. Post-stroke depression: relationships to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome. *Stroke*. 1986;17(6):1102-1107. doi:10.1161/01.str.17.6.1102
31. Ng SSM, Hui-Chan CWY. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Combined With Task-Related Training Improves Lower Limb Functions in Subjects With Chronic Stroke. *Stroke*. 2007;38(11):2953-2959. doi:10.1161/strokeaha.107.490318
32. Li G, Doman C, Suresh NL. Increase in Muscle Activation during Physiotherapy with Electromyography Biofeedback for Patients with Acute Cervical Spinal Cord Injuries*. In: 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE; 2019. doi:10.1109/embc.2019.8856982
33. Lirio-Romero C, Torres-Lacomba M, Gómez-Blanco A, et al. Electromyographic biofeedback improves upper extremity function: a randomized, single-blinded, controlled trial. *Physiotherapy*. 2021;110:54-62. doi:10.1016/j.physio.2020.02.002

34. Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online July 11, 2018. doi:10.1002/14651858.cd008449.pub3
35. Dennis M, O'Rourke S, Slattery J, Staniforth T, Warlow C. Evaluation of a stroke family care worker: results of a randomised controlled trial. *BMJ*. 1997;314(7087):1071-1071. doi:10.1136/bmj.314.7087.1071
36. Dalvandi A, Heikkilä K, Maddah SSB, Khankeh HR, Ekman SL. Life experiences after stroke among Iranian stroke survivors. *International Nursing Review*. 2010;57(2):247-253. doi:10.1111/j.1466-7657.2009.00786.x
37. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *The Lancet*. 2011;377(9778):1693-1702. doi:10.1016/s0140-6736(11)60325-5
38. Rimini D, Salvalaggio S, Pregnolato G, et al. sEMG-biofeedback armband for hand motor rehabilitation in stroke patients: a preliminary pilot longitudinal study. In: 2020 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA). IEEE; 2020. doi:10.1109/memea49120.2020.9137140
39. Straudi S, Busà G, Volpato S, Maietti E, Basaglia N. The impact of the pharmacotherapy on stroke recovery. A retrospective cohort study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2018;61:e190-e191. doi:10.1016/j.rehab.2018.05.437
40. Wilson MS, Gibson CJ, Hamm RJ. Haloperidol, but Not Olanzapine, Impairs Cognitive Performance After Traumatic Brain Injury in Rats. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2003;82(11):871-879. doi:10.1097/01.phm.0000091982.33232.cb
41. Członkowska A, Leśniak M. Pharmacotherapy in stroke rehabilitation. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2009;10(8):1249-1259. doi:10.1517/14656560902941972
42. Felipe Fregni CP. A Combined Therapeutic Approach in Stroke Rehabilitation: A Review on Non-Invasive Brain Stimulation plus Pharmacotherapy. *Int J Neurorehabilitation Eng*. 2014;01(03). doi:10.4172/2376-0281.1000123
43. Martinsson L, Hårdemark H-G, Eksborg S. Amphetamines for improving recovery after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online January 24, 2007. doi:10.1002/14651858.cd002090.pub2

44. Martinsson L, Eksborg S. Drugs for Stroke Recovery. *Drugs & Aging*. 2004;21(2):67-79. doi:10.2165/00002512-200421020-00001
45. Nutt JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. *Mov Disord*. 2008;23(S3):S580-S584. doi:10.1002/mds.22037
46. Scheidtmann K, Fries W, Müller F, Koenig E. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *The Lancet*. 2001;358(9284):787-790. doi:10.1016/s0140-6736(01)05966-9
47. Ruscher K, Kuric E, Wieloch T. Levodopa Treatment Improves Functional Recovery After Experimental Stroke. *Stroke*. 2012;43(2):507-513. doi:10.1161/strokeaha.111.638767
48. Seniów J, Litwin M, Litwin T, Leśniak M, Członkowska A. New approach to the rehabilitation of post-stroke focal cognitive syndrome: Effect of levodopa combined with speech and language therapy on functional recovery from aphasia. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;283(1-2):214-218. doi:10.1016/j.jns.2009.02.336
49. Beristain X, Golombievski E. Pharmacotherapy to Enhance Cognitive and Motor Recovery Following Stroke. *Drugs Aging*. 2015;32(10):765-772. doi:10.1007/s40266-015-0299-0
50. Paolucci S. Role, indications, and controversies of antidepressant therapy in chronic stroke patients. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013;49(2):233-241.
51. Chollet F, Tardy J, Albucher J-F, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2011;10(2):123-130. doi:10.1016/s1474-4422(10)70314-8
52. Thakur S, Das S, Bhaumik S. A Smart-Band Operated Wrist Rehabilitation Robot. In: 2020 IEEE Applied Signal Processing Conference (ASP-CON). IEEE; 2020. doi:10.1109/aspcon49795.2020.9276666
53. Yang G, Deng J, Pang G, et al. An IoT-Enabled Stroke Rehabilitation System Based on Smart Wearable Armband and Machine Learning. *IEEE J Transl Eng Health Med*. 2018;6:1-10. doi:10.1109/jtehm.2018.2822681

54. Toth L, Schiffer A, Nyitrai M, Pentek A, Told R, Maroti P. Developing an anti-spastic orthosis for daily home-use of stroke patients using smart memory alloys and 3D printing technologies. *Materials & Design*. 2020;195:109029. doi:10.1016/j.matdes.2020.109029
55. Korzeniewska E, Krawczyk A, Mróz J, Wyszynska E, Zawislak R. Applications of Smart Textiles in Post-Stroke Rehabilitation. *Sensors*. 2020;20(8):2370. doi:10.3390/s20082370
56. Wang C-C, Chao J-K, Wang M-L, et al. Care for Patients with Stroke During the COVID-19 Pandemic: Physical Therapy and Rehabilitation Suggestions for Preventing Secondary Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020;29(11):105182. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105182
57. In T, Lee K, Song C. Virtual Reality Reflection Therapy Improves Balance and Gait in Patients with Chronic Stroke: Randomized Controlled Trials. *Med Sci Monit*. 2016;22:4046-4053. doi:10.12659/msm.898157
58. Mekbib DB, Han J, Zhang L, et al. Virtual reality therapy for upper limb rehabilitation in patients with stroke: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Brain Injury*. 2020;34(4):456-465. doi:10.1080/02699052.2020.1725126
59. Laver KE, Lange B, George S, Deutsch JE, Saposnik G, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online November 20, 2017. doi:10.1002/14651858.cd008349.pub4
60. Saposnik G, Levin M. Virtual Reality in Stroke Rehabilitation. *Stroke*. 2011;42(5):1380-1386. doi:10.1161/strokeaha.110.605451
61. Shin J-H, Ryu H, Jang S. A task-specific interactive game-based virtual reality rehabilitation system for patients with stroke: a usability test and two clinical experiments. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2014;11(1):32. doi:10.1186/1743-0003-11-32
62. Ikbali Afsar S, Mirzayev I, Umit Yemisci O, Cosar Saracgil SN. Virtual Reality in Upper Extremity Rehabilitation of Stroke Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27(12):3473-3478. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.007

63. Ramdurai B. Detailed Review of Cloud based Mobile application for the stroke patient. *IJCTT*. 2020;68(7):17-23. doi:10.14445/22312803/ijctt-v68i7p103
64. Piran P, Thomas J, Kunnakkat S, et al. Medical Mobile Applications for Stroke Survivors and Caregivers. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(11):104318. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104318
65. García L, Tomás J, Parra L, Lloret J. An m-health application for cerebral stroke detection and monitoring using cloud services. *International Journal of Information Management*. 2019;45:319-327. doi:10.1016/j.ijinfomgt.2018.06.004
66. Dharma KK, Parellangi. Use of mobile-stroke risk scale and lifestyle guidance promote healthy lifestyles and decrease stroke risk factors. *International Journal of Nursing Sciences*. 2020;7(4):401-407. doi:10.1016/j.ijnss.2020.08.001
67. Hughes CML, Padilla A, Hintze A, et al. Developing an mHealth app for post-stroke upper limb rehabilitation: Feedback from US and Ethiopian rehabilitation clinicians. *Health Informatics J*. 2019;26(2):1104-1117. doi:10.1177/1460458219868356
68. Morone G, Paolucci S, Cherubini A, et al. Robot-assisted gait training for stroke patients: current state of the art and perspectives of robotics. *NDT*. 2017;Volume 13:1303-1311. doi:10.2147/ndt.s114102
69. Szesny-Kaiser M, Trost R, Aach M, Schildhauer TA, Schwenkreis P, Tegenthoff M. A Randomized and Controlled Crossover Study Investigating the Improvement of Walking and Posture Functions in Chronic Stroke Patients Using HAL Exoskeleton – The HALESTRO Study (HAL-Exoskeleton STROke Study). *Front Neurosci*. 2019;13. doi:10.3389/fnins.2019.00259
70. Awad LN, Esquenazi A, Francisco GE, Nolan KJ, Jayaraman A. The ReWalk ReStore™ soft robotic exosuit: a multi-site clinical trial of the safety, reliability, and feasibility of exosuit-augmented post-stroke gait rehabilitation. *J NeuroEngineering Rehabil*. 2020;17(1). doi:10.1186/s12984-020-00702-5
71. Yeung L-F, Ockenfeld C, Pang M-K, et al. Design of an exoskeleton ankle robot for robot-assisted gait training of stroke patients. In: 2017 International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR). IEEE; 2017. doi:10.1109/icorr.2017.8009248

72. Li N, Yang T, Yu P, et al. Bio-inspired upper limb soft exoskeleton to reduce stroke-induced complications. *Bioinspir Biomim*. 2018;13(6):066001. doi:10.1088/1748-3190/aad8d4

ZESPÓŁ WIELOOBJAWOWEGO BÓŁU MIEJSCOWEGO (COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME – CRPS) - PRZEGLĄD AKTUALNEJ WIEDZY

Aurelia Malczyk, Michał Nicze, Magdalena Świątko, Magdalena Wątroba, Nadia Woźniak

Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt:

Zespół wielobjawowego bólu miejscowego (CRPS) cechuje się przewlekłym bólem, rozwijającym się najczęściej po zadziałaniu bodźca uszkadzającego. Towarzyszą mu zmiany troficzne, zaburzenia ukrwienia, zaburzenia czynności gruczołów potowych, obrzęk i zmiany przydatków skóry, a także zaburzenia czynności oraz czucia ułożenia kończyny. Objawy i przebieg choroby nie jest specyficzny i charakterystyczny. Dlatego istotne jest, aby lekarze zdawali sobie sprawę z istnienia takiej jednostki chorobowej oraz znali zasady jej terapii. Niniejszy rozdział zawiera opis patofizjologii i przebiegu naturalnego choroby, czynników ryzyka, kryteria rozpoznania oraz zalecanej terapii zespołu wielobjawowego bólu miejscowego.

Słowa kluczowe: CRPS, ból, terapia

Abstract:

Complex regional pain syndrome (CRPS) is characterized by chronic pain, most often developing after the work of a damaging factor. It is accompanied by trophic changes, blood circulation disorders, abnormal function of the sweat glands, swelling and changes of skin appendages, as well as abnormal function and sensory disturbances of a limb. The symptoms and the course of the disease are not particular and distinctive. Therefore, it is important for doctors to be aware of the existence of the disease and to know the principles of its treatment. This chapter describes the pathophysiology and the natural course of the disease, risk factors, criteria for diagnosis and recommended therapy for the CRPS.

Keywords: CRPS, pain, therapy

1. WPROWADZENIE

Zespół wieloobjawowego bólu miejscowego (complex regional pain syndrome - CRPS) jest to stan, który cechuje się występowaniem przewlekłego bólu neuropatycznego [1] o silnym natężeniu oraz towarzyszącymi mu zaburzeniami autonomicznymi, motorycznymi, troficznymi oraz zaburzeniami czucia [2].

Utworzenie akronimu CRPS zajęło około 100 lat. Po raz pierwszy, w 1864 roku, pacjentów, których objawy odpowiadały temu co obecnie nazywane jest zespołem wieloobjawowego bólu miejscowego typu II (kauzalgia) opisał Silas Weir Mitchell. Następnie w 1901 roku pochodzący z Hamburga w Niemczech Paul Sudeck opisał przypadek “ostrego odruchowego zaniku kości po zapaleniu i urazach kończyn wraz z występującymi z nimi objawami klinicznymi” [3]. Opis ten odpowiada CRPS typu I, czyli bez uszkodzenia nerwów. Kolejnym wielkim krokiem w tworzeniu nazwy i historii CRPS było utworzenie wyrażenia “odruchowej dystrofii współczulnej” przez Jamesa A. Evansa w 1936 roku. Natomiast pełna nazwa zespołu wieloobjawowego bólu miejscowego została wprowadzona w 1995 roku na konferencji w Orlando, w celu uniknięcia roszczeń dotyczących patofizjologii [4].

Ból doświadczany przez chorych nie jest proporcjonalny do stopnia uszkodzenia oraz utrzymuje się znacznie dłużej niż normalnie spodziewany czas gojenia się danej tkanki. Towarzyszą mu zmiana koloru i temperatury skóry, obrzęk oraz utrata masy kostnej w kończynie objętej chorobą. Uważa się, że CRPS jest wynikiem urazu ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, z prawdopodobnym udziałem genetycznym, zapalnym i psychologicznym. Ryzyko wystąpienia CRPS wydaje się być większe u pacjentów z powikłanymi złamaniami, chorobą reumatologiczną lub intensywnym bólem (> 5 w 11-punktowej skali numerycznej) 1 tydzień po urazie [3]. Dane epidemiologiczne z dwóch głównych badań wskazują na częstość występowania CRPS między 5,5 a 26,2 przypadków na 100 000 osób rocznie [3]. Różnice te mogą wynikać z zastosowania różnych kryteriów diagnostycznych.

Wyróżnia się trzy typy CRPS:

- typ 1 (CRPS I) – bez klinicznych cech uszkodzenia dużego nerwu obwodowego (jak upośledzenie przewodnictwa nerwowego); inne nazwy: algodystrofia, zespół lub dystrofia Sudecka, odruchowa dystrofia współczulna, algoneurodystrofia, zespół bark–ręka (gdy dotyczy kończyny górnej), zespół biodro–stopa (gdy dotyczy kończyny dolnej), ten typ cechuje się następującymi objawami klinicznymi tj. obrzęk, zaburzenia naczyniowe skóry, zaburzenia

potliwości, allodynia lub przeczulica, które są nieproporcjonalne do podstawowego uszkodzenia;

- typ 2 (CRPS II) – zarezerwowany dla zespołów bólowych w przebiegu uszkodzenia nerwów (kauzalgi), występuje znacznie rzadziej niż typ 1 [5, 6];
- CRPS-NOS (not otherwise specified): częściowo spełnia kryteria CRPS; nie został lepiej wyjaśniony przez żaden inny warunek [7].

Klinicznie oba podtypy są nie do odróżnienia i postępują raczej miejscowo niż zgodnie z przebiegiem dermatomów lub zgodnie z przebiegiem nerwów obwodowych. Zajmują zazwyczaj dystalne części kończyny, chociaż rozprzestrzenianie się poza początkowo dotknięty obszar zwykle przechodzi na kończynę proksymalną lub przeciwległą [8]. CRPS można podzielić również na typ „ciepły” i „zimny”. Podczas pierwszej prezentacji objawów około 70% pacjentów zgłasza podtyp głównie zimny, z czego reszta, czyli około 30% podtyp głównie ciepły [8]. Proces rozwoju i przemiany często zachodzi poprzez zmianę z ciepłego CRPS z dominującą fazą zapalną na zimny CRPS, w którym dominują cechy lub objawy autonomiczne. Zaangażowanych jest kilka mechanizmów obwodowych i centralnych, które mogą różnić się u poszczególnych osób w czasie trwania i rozwoju tego schorzenia.

2. EPIDEMIOLOGIA

Chociaż pierwsze wzmianki o CRPS pojawiły się już wiele lat temu, to jego epidemiologia nadal nie jest dobrze poznana. Nadal brakuje przekonujących danych epidemiologicznych na temat tego zaburzenia. Niewiele jest dostępnych danych publikowanych przed 2000 rokiem [9]. Praca Allena i wsp. była punktem wyjścia do zrozumienia różnorodności obrazu klinicznego CRPS [9].

Pierwsze oparte na populacji badanie przeprowadzili Sandroni i wsp. w 2003 roku [10]. Badanie to stało się podstawą do określenia częstości występowania CRPS oraz do rozpoznawania czynników ryzyka, które predysponują do wystąpienia tego schorzenia. Badanie to było niestety nieco ograniczone. W ciągu 10 lat trwania badania, stosując kryteria IASP i Harden, naukowcy przebadali mniej niż 100 pacjentów z małej społeczności w USA i skupili się przede wszystkim na opisie pacjentów z CRPS I [6]. W badanej populacji hrabstwa Olmstead w stanie Minnesota okazało się, że ogólna częstość występowania CRPS I wynosi 5,46 na 100 000 osób, czyli 0,55%, a zapadalność na CRPS typu II wyniosła 0,82 na 100 000 osobolat, co daje łączny współczynnik zapadalności dla obu typów CRPS I i II wynoszący 6,28 na 100 000 osobolat.

Jednak późniejsze badanie populacyjne przeprowadzone przez de Mos i wsp. pokazało, że łączny współczynnik zapadalności na CRPS jest około czterokrotnie większy i wynosi 26,2 na 100 000 osobolat [11]. Jest to wartość podobna do zapadalności na neuralgię nerwu trójdzielnego i większa niż zapadalność na stwardnienie rozsiane.

Schorzenie to występowało czterokrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, przy czym średni wiek zachorowań wynosił 46 lat. Według przeprowadzonych obserwacji kończyny górne były częściej zajęte chorobą (około 70%) [6] niż kończyny dolne w stosunku 3:2 [11]. CRPS I występuje dużo częściej niż CRPS II (odpowiednio 88% i 12%) [12].

W 2016 r. Elsharydah i in. opublikowali największe, jakie do tej pory przeprowadzono badanie populacyjne CRPS. Grupa przeprowadziła retrospektywną analizę ogólnokrajowej bazy danych pacjentów szpitalnych z lat 2007–2011. Ustalenia, które poczyniono były zgodne z wcześniejszymi przedstawionymi danymi w literaturze [13].

U osób poniżej 18 roku życia, czyli w populacji pediatrycznej częściej występuje CRPS typu 1 oraz zdecydowanie częściej predysponują do tego dziewczęta. Średni wiek w chwili rozpoznania to około 12 lat. Kończyna dolna jest częściej objęta stanem chorobowym niż kończyna górna. Niektóre doniesienia wskazują na częstszą skłonność do wystąpienia CRPS w stopie [14]. Brakuje natomiast dokładnych danych dotyczących epidemiologii i częstości występowania CRPS typu 2 u dzieci. Istnieją nieliczne dane wskazujące na występowanie tego schorzenia u dzieci powyżej 3 roku życia [14].

3. PATOFIZJOLOGIA

Uważa się, że jednoliniowy mechanizm odpowiedzialny za powstanie CRPS nie jest możliwy. Zaproponowano dwa główne mechanizmy: stan zapalny w odpowiedzi na uraz [15], w szczególności z neurogennym składnikiem zapalnym, oraz dysfunkcja współczulnego układu nerwowego [16, 17]. W wielu przypadkach CRPS następuje po stosunkowo niewielkim urazie, zwykle skręceniu, zwichnięciu lub urazie tkanek miękkich. W niektórych przypadkach nie stwierdzono wcześniejszej żadnej kontuzji [14]. Wskazuje się również na rozregulowanie bólu zarówno we współczulnym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym, z prawdopodobnym wpływem genetycznym, zapalnym i psychologicznym. Kończyny pacjentów, którzy cierpią na CRPS posiadają mniejszą reprezentację w korze somatosensorycznej niż w kończynach zdrowych [12]. Zjawisko to może prowadzić do nasilenia objawów ze strony OUN

[illegible]

Istnieją dowody na to, że pewne stany psychologiczne i związane ze zdrowiem psychicznym mogą predysponować do bycia bardziej podatnym na rozwój tej choroby. Przykładem tego są pacjenci z zespołem stresu pourazowego (PTSD). Obserwuje się u nich zwiększoną częstość występowania CRPS

w porównaniu z grupą kontrolną [18]. Wiadomo również, że stres może wpływać na postęp choroby. Pacjenci z wyższym poziomem lęku, którzy dostrzegają możliwość bycia niepełnosprawnymi, a także ci, którzy mają strach związany z bólem są narażeni na gorszy przebieg CRPS. Jest to prawdopodobnie spowodowane zwiększonym uwalnianiem katecholamin pod wpływem lęku, które to uwalnianie prowadzi do zwiększonego uwrażliwienia nocycyptywnego, a także do występowania objawów adrenergicznych [12]. Wzajemne oddziaływanie na siebie różnych mechanizmów patofizjologicznych występujących w przebiegu CRPS zostało przedstawione na rycinie 1.

4. CZYNNIKI RYZYKA

Czynniki ryzyka CRPS są niezwykle zróżnicowane i obejmują: menopauzę, osoby z migreną, osteoporozą, astmą i terapią inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) w wywiadzie oraz osoby z podwyższonym ciśnieniem śródkostnym. Ponadto rokowanie w CRPS jest gorsze u osób palących w porównaniu z osobami niepalącymi [11]. Stwierdzono również, że niespokojna osobowość oraz pacjenci ze znacznym współistniejącym obciążeniem psychicznym i występującym u nich katastroficznym myśleniem są obciążeni zwiększonym ryzykiem rozwoju CRPS [19].

5. ROZPOZNANIE I OBRAZOWANIE

Nie ma ostatecznego testu potwierdzającego CRPS, a postawienie słusznej diagnozy nadal pozostaje sprawą trudną. W 1994 r. pojawił się pierwszy zestaw kryteriów diagnostycznych CRPS z IASP (International Association for the Study of Pain) [6]. Wkrótce jednak problemy z postawieniem diagnozy i rozpoznaniem CRPS stały się poważne. Kryteria diagnostyczne miały niską specyficzność i często prowadziły do błędnej diagnozy [6]. W 2003 roku opracowano nowy zestaw kryteriów diagnostycznych, znanych jako „kryteria budapeszteńskie”, które są obecnie standardem w diagnostyce CRPS [6].

„Kryteria budapeszteńskie” wykazały lepszą specyficzność dzięki modyfikacji reguł decyzyjnych (dwie z czterech z kategorii znaków i cztery z czterech z kategorii objawów), czułość została poprawiona do 0,70, a swoistość do 0,94 [20]. Dokładny opis kryteriów, które muszą być spełnione, aby móc rozpoznać CRPS został przedstawiony na rycinie 2. [21].

Table 1 Diagnostic criteria for CRPS (Budapest criteria) ¹⁷ (A–D must apply) [†]			
A) The patient has continuing pain which is disproportionate to any inciting event			☐
B) The patient has at least one sign in two or more of the categories			☐
C) The patient reports at least one symptom in three or more of the categories			☐
D) No other diagnosis can better explain the signs and symptoms			☐
Category		Sign (you can see or feel a problem)	Symptom (the patient reports a problem)
1 'Sensory'	Allodynia (to light touch and/or temperature sensation and/or deep somatic pressure and/or hyperalgesia (to pinprick))	☐	Hyperesthesia does also qualify as a symptom ☐
2 'Vasomotor'	Temperature asymmetry and/or skin colour changes and/or skin colour asymmetry	If you notice temperature asymmetry: must be >1°C ☐	☐
3 'Sudomotor/oedema'	Oedema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry	☐	☐
4 'Motor/trophic'	Decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair/nail/skin)	☐	☐

[†] A third diagnostic subtype called CRPS-NOS (not otherwise specified) can be considered for patients who have abnormalities in fewer than three Budapest symptom categories, or two sign categories, including those who had more documented signs and symptoms in the past, if current 'signs and symptoms' are still felt to be best explained by CRPS.

Rycina 2. Kryteria budapesztańskie [21]

W celu ilościowej oceny objawów CRPS w 2010 r. Harden i wsp. opracowali punktację ciężkości CRPS (CSS) [22]. Obejmuje ona 17 różnych objawów występujących przy CRPS. Za obecność każdego z nich można dostać jeden punkt. Wykazano, że wyższe wyniki, które uzyskano podczas badania ww. kryteriami pozytywnie korelowały ze zwiększonym bólem w chorej kończynie i objawiały się ograniczeniem ich funkcjonowania. Punktacja ta również nadal pozwala na śledzenie odpowiedzi na leczenie pacjentów z CRPS. Kryteria te zostały przedstawione na rycinie 3. [22].

Rozpoznanie CRPS i jego diagnoza powinna opierać się na dokładnym prześledzeniu historii choroby, badaniu przedmiotowym i podmiotowym pacjenta. Niezbędne jest także dokładne badanie neurologiczne [14]. Ważne jest, aby wykluczyć inne możliwe przyczyny przewlekłego bólu, takie jak zaburzenia ortopedyczne, neurologiczne i reumatologiczne. W przypadku wątpliwości co do rozpoznania, należy zlecić i przeanalizować badania laboratoryjne, obrazowanie (w tym zdjęcia rentgenowskie, rezonans magnetyczny, tomografię komputerową [TK] i skan kości). Na podstawie RTG we wczesnych stadiach można wykazać osteopenię lub nieregularnie rozmieszczone ogniska osteoporozy (nazywane w tym przypadku dystrofią Sudecka), najbardziej

zaznaczone w okolicach stawów, o charakterze pasmowym lub nieregularnym [5]. W scyntygrafii kości można zaobserwować asymetrię reakcji naczyńioruchowych i zaburzenia przepływu krwi. Dodatkowo można wykonać elektromiografię (EMG) chorej kończyny.

Żadne z tych zmian nie są swoiste, a rola badań diagnostycznych w CRPS polega głównie na wykluczeniu innych rozpoznań.

Symptoms that were self-reported
Allodynia
Temperature asymmetry
Skin colour asymmetry
Sweating asymmetry
Trophic changes
Motor changes
Decreased range of motion
Asymmetric oedema
Symptoms observed at the time of examination
Hyperpathia to pinprick
Allodynia
Temperature asymmetry to palpation
Skin colour asymmetry
Sweating asymmetry
Asymmetric oedema
Trophic changes
Motor changes
Decreased active range of motion

Rycina 3. Objawy uwzględnione w CRPS Severity Score, 2010 [12]

6. OBJAWY KLINICZNE

CRPS objawia się w różnoraki sposób, jednak dokładne badanie może ujawnić charakterystyczną triadę obejmującą zaburzenia autonomiczne, czuciowe i motoryczne. Objawy te różnią się w zależności od pacjenta, a ich ewolucja w czasie jest bardzo często spotykana.

Jeżeli u pacjenta obserwuje się uporczywy ból w kończynie, który trwa znacznie dłużej niż oczekiwany czas gojenia się tkanek po ostrym urazie, zabiegu chirurgicznym, skręceniu lub złamaniu, powinno nasunąć się podejrzenie

wystąpienia CRPS. W ponad 90% przypadków dominującym objawem jest silny ból w okolicach określanych jako miejsca "rękawiczek" i "skarpetek" [23].

Najczęściej CRPS dotyczy ręki, rzadziej kolana, stopy i stawów skokowych, niekiedy całej kończyny (zespół bark–ręka lub biodro–stopa), sporadycznie twarzy lub tułowia. Zmiany zwykle są niesymetryczne. Jeżeli występują obustronnie, to zmiany w drugiej kończynie rozwijają się później. Mogą wystąpić do 4 miesięcy po urazie. Dolegliwości nasilają się z czasem, mimo ustępowania zmian pourazowych.

Objawy można podzielić na kilka grup, ze względu na miejsce występowania i rodzaj zajmowanego narządu:

- Ból: silny, przewlekły, piekący, poza obszarem urazu (nie dotyczy mięśni i stawów). Około 75% pacjentów zgłasza spontaniczny ból. Często jest opisywany jako palenie, ciągnięcie lub klucie. Ból występuje częściej w strukturach głębokich (mięśnie i kości - 68%) niż w skórze (32%). Ból samoistny często utrzymuje się ze zmienną intensywnością (77%). Rzadziej zgłaszane są również ataki bólu strzelającego. Ból może nasilać ortostaza, niepokój, wysiłek fizyczny lub zmiany temperatury. W wielu przypadkach ból jest bardziej wyraźny w nocy [24].

- Nadwrażliwość na bodźce mechaniczne i cieplne (np. mycie ciepłą wodą) oraz bólowe. Dodatkowo wystąpić może: przeculica, allodynia (odczuwanie bólu po zadziałaniu słabych bodźców niewywołujących bólu w warunkach prawidłowych) i hiperpatia (występowanie bólu po zadziałaniu lekkich, zwłaszcza powtarzających się bodźców) [24].

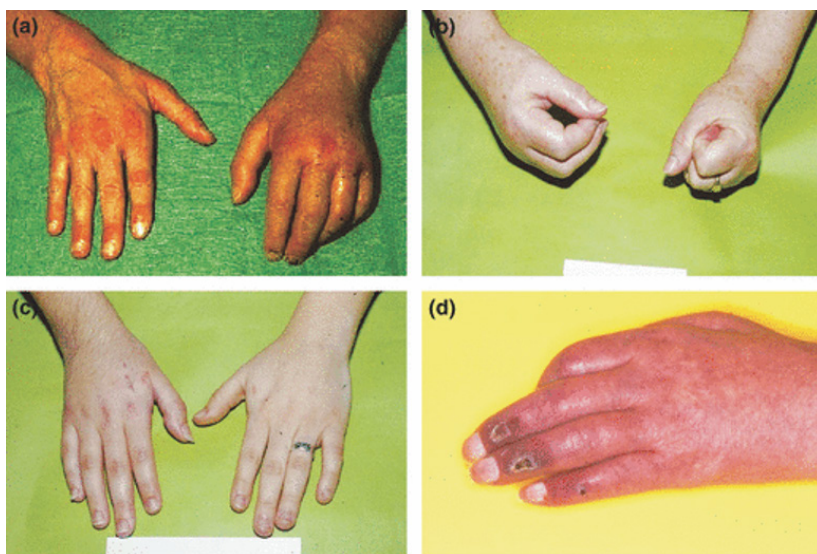
- Zmiany troficzne i ruchowe – objawiają się jako: osłabienie mięśni, niezdolność do wykonywania ruchów, drżenia, skurcze mięśni, przykurcze, sztywność palców i nadgarstka lub stawu skokowego; szczególnie pacjenci z CRPS typu II (około 30%) wykazują mioklonie lub dystonię [25]; zanik skóry (skóra cienka i błyszcząca), zanik fałdów skórnych, opuszek palców, włosów (włosy grube), paznokci (pogrubiałe, barwy białej lub brunatnej, pobruzdowane).

- Zmiany naczyniowe i zaburzenia czynności gruczołów potowych – w porównaniu z kończyną przeciwległą występuje błądź lub zaczerwienienie i ocieplenie lub oziębienie skóry, obrzęk (u >80% chorych; początkowo ciastowaty, potem twardy), zwiększona potliwość.

- Osteoporoza miejscowa – wtórna, prawie zawsze bezobjawowa, może być przyczyną złamań niskoenergetycznych [5].

Na rycinie 4. zostały przedstawione typowe objawy występujące w CRPS. Bardzo wyraźnym i spektakularnym objawem w CRPS jest obecność obrzęku dystalnego (ryc. 4a), który występuje w 80% wszystkich przypadków [24].

Ortostaza lub wysiłek fizyczny, a także zbyt intensywna fizjoterapia mogą prowadzić do dramatycznego wzrostu obrzęku. Częstość zmian temperatury skóry w dotkniętej chorobą części ciała wynosi 80% [24, 26]. Początkowo dotknięta kończyna jest w większości ciepła. U około 40% pacjentów temperatura skóry obniża się w przebiegu choroby [26]. Występować może również upośledzona ruchomość kończyny przy próbie zaciśnięcia np. pięści. Dodatkowo występuje bardzo często obrzęk (ryc. 4b). Oprócz zaburzeń troficznych ze strony skóry, dotknięte zmianami są również często paznokcie i włosy, których wzrost we wczesnych postaciach choroby może ulec przyspieszeniu. Widoczne jest to na ryc. 4c w przypadku CRPS 1. W stanach przewlekłych może wystąpić zanik skóry i mięśni oraz przykurcze silnie ograniczające ruch (ryc. 4d) [24, 25, 27].



Rycina 4. Objawy kliniczne występujące w CRPS [25]

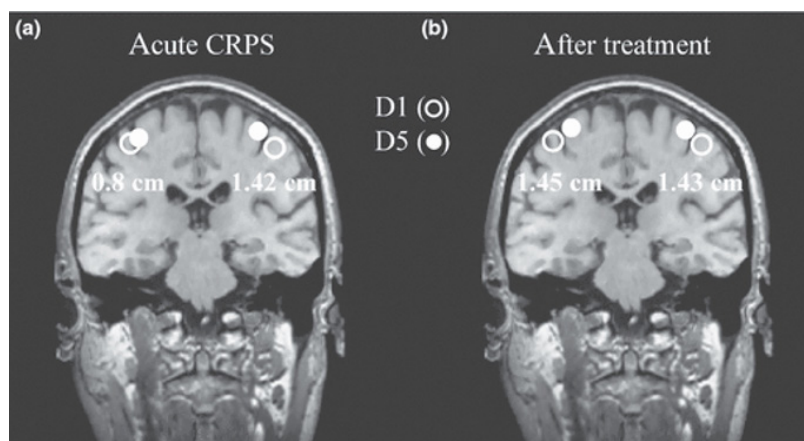
Przebieg naturalny CRPS można podzielić na okresy. Podział ten nazywany jest okresami wg Steinbrockera, jednak nie występują one u wszystkich chorych. Okres 1 (ostry), zwykle 1–3 miesiąc i trwa do 12 miesięcy. Jego charakterystycznymi objawami są ból, przeczulica, zmiany ocieplenia, zaburzenia potliwości, a w większości przypadków choroba kończy się na tym okresie. Okres 2 (dystroficzny), może trwać od jednego do dwóch lat, jego objawami są ból, zmiany troficzne skóry, włosów, paznokci, oziębienie skóry. Natomiast okres 3 (atroficzny lub przewlekły), trwa kilka lat i występują w nim: zanik skóry, przykurcze, zmiany kostne, upośledzenie czynności kończyny [5].

Przebieg i obecność CRPS nie wiąże się tylko z objawami typowymi dla tego schorzenia. Choroba ta wiąże się z ogólnoustrojowymi problemami medycznymi. Zostało to opisane przez Schwartzmana [8, 34]. Do powikłań tych należą: deficyty neuropsychologiczne (dotyczące funkcji wykonawczych, pamięci), objawy konstytucyjne (letarg, osłabienie, zaburzenia w przebiegu i cyklu snu), zajęcie układu krążenia (omdlenia neurokardiogenne, atypowy ból w klatce piersiowej, dystonia mięśni ściany klatki piersiowej prowadząca do duszności), endokrynopatie (upośledzona oś podwzgórze-przysadka-nadnercza z niskim stężeniem kortyzolu w surowicy, niedoczynność tarczycy), zaburzenia urologiczne (zwiększona częstość oddawania moczu i parcie na mocz, nietrzymanie moczu) oraz zaburzenia motoryki żołądkowo-jelitowej (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, niestrawność) [8].

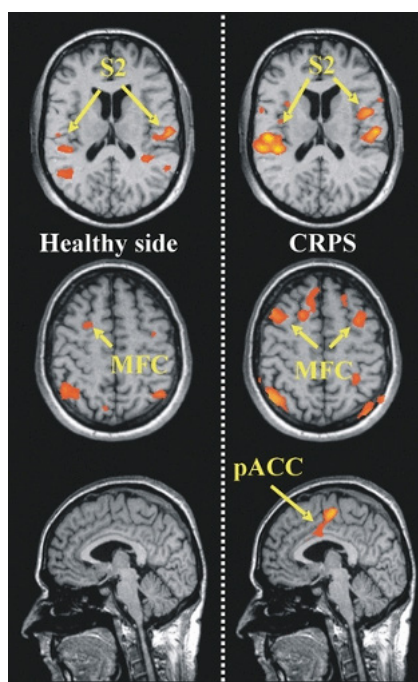
W ostatnim czasie zaczęto rozpatrywać CRPS jako chorobę ośrodkowego układu nerwowego. Nie tylko złożone wzorce dysfunkcji autonomicznych, ale także objawy motoryczne i czuciowe implikują zmiany w OUN.

C. Maihöfner, F. Seifert i K. Markovic opublikowali na łamach *European Journal of Neurology* w 2010 artykuł pt.: "Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies", który pokazuje znaczny udział OUN w patofizjologii CRPS [25]. Zbadano rozszerzenie reprezentacji korowej dłoni w pierwotnej korze somatosensorycznej, porównując stronę zdrową i stronę dotkniętą CRPS. Wykazano, że obszar dłoni chorej w obrębie przeciwległej kory S1 uległ drastycznemu zmniejszeniu (ryc. 5a). Stopień reorganizacji był dodatnio skorelowany ze stopniem mechanicznej przeczulicy bólowej i natężeniem bólu w CRPS. W drugim badaniu naukowcy wykazali, że zmiany korowe są odwracalne pod warunkiem wystarczającego leczenia (ryc. 5b). Zmiany w OUN mogą wyjaśniać złożone objawy sensoryczne (np. utrata czucia objawiająca się jako "rękawiczki", uczucie „obcej dłoni”, upośledzona zdolność percepcji uczenia się). Brak reorganizacji może być ważnym czynnikiem chroniącym przed bólem.

W badaniu z użyciem fMRI (rycina 6.) wykazano, że korowe przetwarzanie bodźców mechanicznych po stronie hiperalgetycznej CRPS różni się zasadniczo od aktywacji podczas identycznej stymulacji po stronie zdrowej. Szczególnie wykazano zwiększoną aktywację w obszarach mózgu związanych z przetwarzaniem bólu afektywno-motywacyjnego, tj. głównie w korze zakrętu obręczy i korze czołowej (ryc. 5). Wyniki te pokazują, że istnieje coraz więcej dowodów na to, że zmiany w OUN odgrywają ważną rolę w rozwoju CRPS [25].



Rycina 5. Korowa reorganizacja w CRPS. W tym przypadku dotyczy to lewej ręki. (a) Wydłużenie korowe ręki (odległość między palcem pierwszym i piątym, D1 i D5) w stanie ostrym zmniejszyło się z 1,42 cm po stronie zdrowej do 0,8 cm po stronie dotkniętej chorobą. Zmiany somatotropowe korelowały z bolesnością choroby. (b) Normalizacja 1 rok po skutecznej terapii [25].



Rycina 6. Aktywacja mózgu (fMRI) podczas niebolesnej stymulacji mechanicznej strony zdrowej (a) i strony dotkniętej zespołem bólu regionalnego z hiperalgetycznym zespołem bólowym (b). Wyższa aktywacja wtórnej kory somatosensorycznej (S2), środkowej kory czołowej i tylnej części przedniej kory zakrętu obręczy podczas mechanicznej przeczulicy bólowej (b) [25, 28].

7. RÓŻNICOWANIE

Zespół wielobjawowego bólu miejscowego (complex regional pain syndrome - CRPS) można, a nawet powinno się różnicować z następującymi schorzeniami: staw rzekomy po złamaniu, zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, zapalenie stawu, powięzi, kaletki maziowej, zapalenie tkanki tłuszczowej, zapalenie kości i szpiku kostnego, choroba zwyrodnieniowa stawów, neuropatia obwodowa, ucisk nerwu (obwodowego, korzeni nerwu rdzeniowego), neuralgia popółpałcowa, borelioza, ból poudarowy, ucisk rdzenia kręgowego, nowotwory złośliwe, fibromialgia, pourazowy skurcz naczyń, zakrzepica, zapalenie naczyń, niewydolność tętnicza, zakrzepowo-zarostowe zapalenie naczyń, obrzęk limfatyczny, erytromelalgia (bolesny rumień kończyn), objaw Raynauda, akrocyanjoza [5].

8. LECZENIE

Dotychczas nie odkryto jednego skutecznego sposobu leczenia, ani nie opracowano żadnej niezawodnej terapii, która byłaby efektywna w walce z CRPS. Ważne jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia, ponieważ może ono zahamować rozwój CRPS oraz jego przejście w fazę przewlekłą [21].

8.1. Farmakoterapia

W celu łagodzenia bólu specjaliści proponują rozpoczęcie terapii od stosowania paracetamolu i innych leków z grupy NLPZ. Większość pacjentów zgłasza niewielkie złagodzenie bólu [2]. Leki te działają poprzez hamowanie cyklooksygenazy-1 i -2, co prowadzi do zmniejszenia wydzielania prostaglandyn, które nasilają mechanizm zapalny. Może to prowadzić do zahamowania ogólnego procesu przeciwzapalnego i zmniejszenia nasilenia bólu [14].

Stosowanie kortyzonu jest szczególnie pożądane w początkowej fazie, której często towarzyszy nadmierny obrzęk i hipertermia. Podstawowy schemat dawkowania przedstawia się następująco: metyloprednizolon 100 mg/ dzień, który zmniejsza się o 25 mg co 4 dni [25].

Silnie cierpiącym pacjentom z CRPS przepisują się opioidy, jako najsilniejsze i najskuteczniejsze środki przeciwbólowe. Niedawno ustalono skuteczność opioidowych leków przeciwbólowych w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia nienowotworowego. Wśród dostępnych środków opioidowych metadon ma wyjątkowe właściwości. Jest silnym, długo działającym agonistą

receptora opioidowego z wewnętrznym efektem antagonistycznym wobec NMDA [29].

U pacjentów z bólem neuropatycznym stosuje się środki znieczulające miejscowo, np. dożylną lidokainę lub doustną meksyletynę [29, 30].

Nowy środek przeciwzapalny, polideoksyrybonukleotyd jest kompleksem kwasu dezoksyrybonukleinowego o małej masie cząsteczkowej, który działa jako selektywny agonista wobec receptora adenozyiny A2A [11]. Prowadzi to do zmniejszenia wydzielania cytokin zapalnych. Aktywacja tego receptora indukuje proliferację i migrację komórek śródbłonna w celu promowania regeneracji tkanki. Stosowanie tego leku objawiało się szybkim złagodzeniem bólu [11], co wskazuje na jego potencjał w podawaniu go pacjentom z silnym bólem.

Kalcytonina cieszy się dużym zainteresowaniem w leczeniu CRPS ze względu na jej właściwości przeciwbólowe poprzez uwalnianie β -endorfiny [30], jak również jej hamowanie resorpcji kości [7].

Innymi powszechnie stosowanymi lekami w leczeniu bólu związanego z nieprawidłowym metabolizmem kości w stanach takich jak osteoporoza, choroba Pageta i choroba przerzutowa są bisfosfoniany [12]. Sugerowano nawet w ostatnich latach, aby stosować leki z tej grupy w leczeniu CRPS, chociaż nie wykazano zwiększonej aktywności osteoklastycznej w CRPS 1 [7].

Oceniano również skuteczność baklofenu podawanego dokanałowo w leczeniu dystonii u pacjentów z CRPS [6]. U sześciu z siedmiu pacjentów wstrzyknięcia 50 i 75 μ g baklofenu w bolusie spowodowały całkowite lub częściowe ustąpienie ogniskowej dystonii. W drugiej fazie badania wykazano długoterminową skuteczność pompy podskórnej do ciągłego dokanałowego podawania baklofenu. Wskazuje to na możliwość stosowania baklofenu w leczeniu dystonii u pacjentów cierpiących na CRPS [25].

Naukowcy zastanawiają się nad profilaktyczną suplementacją witaminy C w dużych dawkach, aby zmniejszyć częstość występowania CRPS 1 po urazach kończyn i zabiegach chirurgicznych. Mechanizm, za pomocą którego witamina C łagodzi progresję choroby, może zachodzić poprzez redukcję stresu oksydacyjnego poprzez wolne rodniki [11, 12].

Stosować można również duloksetynę, amitriptylinę, gabapentynę lub pregabalinę [7] – w przypadku bólu neuropatycznego oraz leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe, inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny) [12] – zwłaszcza, gdy występujący ból jest przewlekły i występuje z objawami depresyjnymi u pacjenta. Badania wskazują na to, że osoby

z problemami psychologicznymi trudniej poddają się i odpowiadają na zastosowaną terapię przeciwbólową [3].

8.2. Leczenie neurologiczne

Jeżeli farmakoterapia nie przyniosła poprawy stanu pacjenta, bardzo ważne jest przejście do próby stymulacji rdzenia kręgowego (SCS). Wykazano, że dwie trzecie pacjentów leczonych implantami stałymi SCS miało poprawę funkcji i uzyskano normalizację w wykonywaniu codziennych czynności. W związku z tym rozważa się stosowanie SCS w terapii leczenia pacjentów z CRPS [17].

Innym proponowanym sposobem jest wykonanie blokady współczulnej. Polega ona na wstrzyknięciu znieczulenia miejscowego wzdłuż lędźwiowego łańcucha współczulnego do kończyn dolnych lub zwoju gwiaździstego do kończyn górnych pod kontrolą fluoroskopii [31]. Za pozytywne objawy ze strony organizmu pacjenta na blokadę uważa się wzrost temperatury w zajętej chorobą kończynie, zmniejszenie bólu oraz występowanie allodynii [17].

W przypadku łagodzenia i leczenia występowania bólu może być skuteczna stymulacja VN (vagal nerve). Stwierdzono, że nieinwazyjna stymulacja skutecznie zmniejsza ostry ból. Zahamowanie odczuwania bólu somatycznego obserwowano również przy nieelektrycznej aktywacji VN w badaniach klinicznych. Ponieważ nadaktywna impulsacja współczulna jest związana z bólem, można spróbować odmienić tę sytuację zmniejszając impulsację współczulną i jednocześnie zwiększając impulsację przywspółczulną. Wraz z działaniem przeciwzapalnym, modulacja autonomiczna, poprzez stymulację nerwu błędnego może pomóc w radzeniu sobie z bólem poprzez supresję neuronów bólowych, jak obserwowano w modelach zwierzęcych [17].

8.3. Fizjoterapia

Fizjoterapia jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na przebieg i proces leczenia CRPS [32]. Uważa się, że unieruchomienie pacjenta jest ważnym czynnikiem, który predysponuje do zapoczątkowania rozwoju CRPS. Po postawieniu odpowiedniej diagnozy pacjent powinien jak najszybciej rozpocząć intensywny proces fizjoterapii i terapii zajęciowej. Celem takiego działania jest uzyskanie jak najlepszych efektów i osiągnięcie sprawności w kończynie. Najważniejsze jest indywidualne podejście do pacjenta oraz stworzenie unikalnego planu leczenia poprzez połączenie różnych technik

fizjoterapii, rehabilitacji dzięki współpracy z wykwalifikowanymi rehabilitantami, technik relaksacyjnych, biofeedbacku i terapii poznawczo-behawioralnej. Wszystkie te składowe uważane są jako niezbędne czynniki do uzyskania pełnej sprawności.

8.4. Komora hiperbaryczna

Próbuje się również stosować terapię w komorze hiperbarycznej jako sposób na walkę z przewlekłym bólem i stanem zapalnym w przebiegu CRPS. Przeprowadzono badanie, gdzie ulga w bólu po wizycie w komorze nastąpiła szybko, a pod koniec pierwszego dnia nastąpiła wyraźna poprawa wyników VAS. Ponadto wykazano, że HBOT skutecznie zmniejsza obrzęki i poprawia zakres ruchu. Należy jednak zauważyć, że uogólnienie tych wyników należy traktować z ostrożnością, ponieważ leczenie tego pacjenta rozpoczęto w ciągu półtora miesiąca od początkowego urazu [33].

8.5. Amputacja

Brak jednej, konkretnej metody leczenia może prowadzić do utrwalenia wyniszczającego bólu, powstania przykurczów i pojawienia się infekcji zagrażających życiu. Po wyczerpaniu mniej inwazyjnych terapii, w niektórych przypadkach amputacja kończyny jest uważana za ostateczność. W porównaniu z osobami bez amputacji pacjenci po takim zabiegu wykazują lepsze wyniki w zakresie opanowania i leczenia bólu, mniejszą niepełnosprawność oraz lepszą jakość życia i mniejszą częstotliwością występowania depresji w przebiegu rekonwalescencji [11].

9. ROKOWANIE

Ogólna kondycja pacjenta, rokowanie i przebieg choroby zależy od szybkości rozpoznania i postawienia odpowiedniej diagnozy. Niepodjęcie leczenia oznacza dla chorego cierpiącego na CRPS stopniową utratę sprawności w objętej schorzeniem kończynie, pogorszenie jakości życia, a także możliwość wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych wynikających z przeciągającej się diagnozy, przewlekłego bólu oraz braku zastosowania odpowiedniej terapii. Bardzo istotna jest szybka diagnoza i wdrożenie leczenia oraz rehabilitacji. Takie działania wymagają posiadania wiedzy na temat CRPS przez lekarzy pierwszego kontaktu oraz specjalistów, aby mogli jak najszybciej pomóc pacjentowi.

10. PODSUMOWANIE

Zespół wielobjawowego bólu miejscowego (complex regional pain syndrome - CRPS) jest jednym z ciekawszych, a zarazem najmniej poznanych schorzeń dotyczących bólu przewlekłego. Składają się na niego: ciągły ból, zaburzenia czuciowe, zaburzenia związane z gruczołami potowymi, przydatkami skóry, naczynioruchowe i ruchowe w zajętej kończynie. Złożona patofizjologia wciąż jest wyzwaniem dla badaczy i klinicystów przy opracowywaniu wytycznych oraz metod leczenia tego ciężkiego schorzenia. Opracowanie i udoskonalenie systemu klasyfikacji pomoże ukierunkować i ustalić dokładną diagnozę kliniczną oraz drogę leczenia. W ostatnich latach odkrycie i poznanie różnych mechanizmów patofizjologicznych doprowadziło do znacznych postępów w zrozumieniu procesu chorobowego, który występuje w CRPS. W walce z tym schorzeniem stosuje się kilka metod tj.: leczenie przy zastosowaniu środków farmakologicznych, blokadę nerwu współczulnego, sympatektomię, stymulację rdzenia kręgowego i stymulację nerwu błędnego, ale potrzebne są dalsze badania, aby uzyskać jak najlepsze efekty w terapii. Pacjenci cierpiący na to schorzenie wymagają indywidualnego planu leczenia, szybkiej reakcji lekarzy oraz dołożenia odpowiedniej rehabilitacji. Można ten zespół określić jako schorzenie, które wymaga multidyscyplinarnego podejścia lekarzy oraz jak najszybszego rozpoznania.

REFERENCJE

1. <https://instytutleczeniabolul.pl/70/bol-neuropatyczny> (Dostęp: 2021)
2. Eldufani, Jabril et al. "A medical mystery of complex regional pain syndrome." *Heliyon* vol. 6,2 e03329. 19 Feb. 2020, doi:10.1016/j.heliyon.2020.e03329
3. Birklein, Frank, and Violeta Dimova. "Complex regional pain syndrome-up-to-date." *Pain reports* vol. 2,6 e624. 5 Oct. 2017, doi:10.1097/PR9.0000000000000624
4. Stanton-Hicks, M., et al. "Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy." *Pain* 63.1 (1995): 127-133.
5. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.22>. (Dostęp: 10 sierpnia 2020)

6. Urits, Ivan, et al. "Complex regional pain syndrome, current concepts and treatment options." *Current pain and headache reports* 22.2 (2018): 1-9.
7. Harden, R. Norman, et al. "Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines." *Pain medicine* 14.2 (2013): 180-229.
8. Guthmiller, Kevin B., and Matthew Varacallo. "Complex Regional Pain Syndrome." *StatPearls* [Internet] (2020).
9. Ratti, Chiara et al. "Post-traumatic complex regional pain syndrome: clinical features and epidemiology." *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases* vol. 12, Suppl 1 (2015): 11-6. doi:10.11138/ccmbm/2015.12.3s.011
10. Sandroni, Paola, et al. "Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study." *PAIN®* 103.1-2 (2003): 199-207.
11. Goh, En Lin, Swathikan Chidambaram, and Daqing Ma. "Complex regional pain syndrome: a recent update." *Burns & trauma* 5 (2017).
12. Shim, H., et al. "Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practising clinician." *British journal of anaesthesia* 123.2 (2019): e424-e433.
13. Elsharydah, Ahmad, et al. "Complex regional pain syndrome type 1 predictors—epidemiological perspective from a national database analysis." *Journal of clinical anesthesia* 39 (2017): 34-37.
14. Weissmann, Rotem, and Yosef Uziel. "Pediatric complex regional pain syndrome: a review." *Pediatric rheumatology online journal* vol. 14, 1 29. 29 Apr. 2016, doi:10.1186/s12969-016-0090-8
15. Huygen, Frank JPM, et al. "Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1." *Mediators of inflammation* 11.1 (2002): 47-51.
16. Wasner, Gunnar, et al. "Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value." *Brain* 124.3 (2001): 587-599.
17. Baronio, Manuela et al. "Molecular Aspects of Regional Pain Syndrome." *Pain research & management* vol. 2020 7697214. 11 Apr. 2020, doi:10.1155/2020/7697214

18. Speck, V., et al. "Increased prevalence of posttraumatic stress disorder in CRPS." *European Journal of Pain* 21.3 (2017): 466-473.
19. Dilek, Banu, et al. "Anxious personality is a risk factor for developing complex regional pain syndrome type I." *Rheumatology international* 32.4 (2012): 915-920.
20. Harden, R. Norman, et al. "Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome." *Pain medicine* 8.4 (2007): 326-331.
21. Goebel, Andreas. "Complex regional pain syndrome in adults." *Rheumatology* 50.10 (2011): 1739-1750.
22. Harden, R. Norman, et al. "Development of a severity score for CRPS." *PAIN®* 151.3 (2010): 870-876.
23. Paisley P., Serpell M.: Zespół wielobjawowego bólu miejscowego-rozpoznanie i leczenie. *Med. Prakt.*, 2019; 6: 55-65
24. Birklein, F., et al. "Neurological findings in complex regional pain syndromes--analysis of 145 cases." *Acta Neurologica Scandinavica* 101.4 (2000): 262-269.
25. Maihöfner, C., F. Seifert, and K. Markovic. "Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies." *European Journal of Neurology* 17.5 (2010): 649-660.
26. Birklein, F., et al. "Pattern of autonomic dysfunction in time course of complex regional pain syndrome." *Clinical Autonomic Research* 8.2 (1998): 79-85.
27. Geertzen, Jan HB, et al. "Reflex sympathetic dystrophy of the upper extremity—a 5.5-year follow-up: Part II. Social life events, general health and changes in occupation." *Acta Orthopaedica Scandinavica* 69.sup279 (1998): 19-23.
28. Maihöfner, Christian, et al. "Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study." *Pain* 114.1-2 (2005): 93-103.
29. Pappagallo, Marco, and Andrew D. Rosenberg. "Epidemiology, pathophysiology, and management of complex regional pain syndrome." *Pain Practice* 1.1 (2001): 11-20.

30. Tran, De QH, et al. "Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence." *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 57.2 (2010): 149-166.
31. Doroshenko, Maksym, Oleg Turkot, and Danielle B. Horn. "Sympathetic Nerve Block." *StatPearls* [Internet] (2020).
32. Pons, Tracey, and Edward A. Shipton. "Physiotherapy and the management of complex regional pain syndrome." (2016): 515-518.
33. Kiralp, M. Z., et al. "Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complex regional pain syndrome." *Journal of international medical research* 32.3 (2004): 258-262.
34. Schwartzman, Robert J. "Systemic complications of complex regional pain syndrome." *Neuroscience & Medicine* 3.03 (2012): 225.

AUTOIMMUNOLOGICZNE ZAPALENIE MÓZGU SKIEROWANE PRZECIWKO RECEPTOROM NMDA JAKO PRZYCZYNA WTÓRNEJ PSYCHOZY: PRZEGLĄD KAZUISTYKI

Maria Nowak, Michał Ciołek

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

Abstrakt

Układ odpornościowy w wyniku kontaktu z immunogenem uruchamia kaskadę reakcji prowadzących do unieszkodliwienia nieznanego antygeny. W niektórych sytuacjach mechanizm ten może być jednak podłożem rozwoju choroby autoimmunologicznej, w której autoantygeny są traktowane jak obce białka. Do jednej z takich chorób należy autoimmunologiczne zapalenie mózgu skierowane przeciwko receptorom NMDA (N-metylo-D-asparaginianowym) znajdującym się na powierzchni neuronów. Początkowo chorobie towarzyszy wiele niespecyficznych objawów takich jak gorączka, ból głowy, zmęczenie, z czasem mogą pojawić się symptomy charakteryzujące inne schorzenia utrudniające postawienie trafnej diagnozy. Celem niniejszego przeglądu było scharakteryzowanie psychiatrycznych objawów tego schorzenia oraz opisanie skutecznych terapii. Ze względu na rzadkość tej choroby i brak badań klinicznych w tym temacie zdecydowaliśmy się na przegląd kazuistyki. Kазusów szukaliśmy w bazach Embase, PubMed oraz Scopus, pod uwagę braliśmy jedynie prace opublikowane w recenzowanych czasopismach napisane w języku polskim lub angielskim, między 2016 a 2021 rokiem. Niniejszą pracę zrealizowaliśmy zgodnie z deklaracją PRISMA. Do przeglądu włączyliśmy 230 artykułów. Analizując opisane przypadki wyodrębniliśmy najczęściej opisywane czynniki etiologiczne, objawy psychiatryczne oraz stosowane metody leczenia. Większość pacjentów stanowiły osoby do 30 roku życia. Objawy psychiatryczne podzieliśmy na 3 grupy: objawy psychotyczne, objawy maniakalne oraz delirium z czego najczęściej występowały objawy psychotyczne. Objawy ustępowały po głównie zastosowaniu drugiej linii immunosupresji.

Słowa kluczowe: autoimmunologiczne zapalenie mózgu, NMDA, NMDAR, anty-NMDAR

Abstract

The immune system because of contact with an immunogen triggers a cascade of reactions, which leads to the inactivation of an unknown antigen. In some situations, this mechanism may provoke the development of an autoimmune disease in which autoantigens are treated as

foreign proteins. One such disease is autoimmune encephalitis directed against NMDA receptors. This disease and related psychiatric symptoms were the subject of our systematic review. Presenting symptoms are nonspecific including fever, headache or fatigue. over time, over time symptoms can mimic other conditions which makes prolong the diagnosis. The purpose of this review was to characterize the psychiatric symptoms of this condition and describe effective therapies. Due to the rarity of the NMDA encephalitis and the lack of clinical trials on this topic, we decided to include case studies. We searched through online medical data bases such as: Embase, PubMed and Scopus consistent with PRISMA protocol, we only included papers published in peer-reviewed journals written in Polish or English between 2016 and 2021. The database search resulted in 230 articles which met the inclusion criteria. Analyzing the included cases, we distinguished the most frequently described etiological factors, psychiatric symptoms and the treatment methods used in the studies. Most of the patients were under 30 years of age. We divided psychiatric symptoms into 3 groups: psychotic symptoms, manic symptoms, and delirium, the most common of which were psychotic symptoms. Most of the symptoms subsided after second-line immunosuppression.

Keywords: NMDA encephalitis, NMDA, NMDAR, anti-NMDA

1. WSTĘP

Zapalenie mózgu (AE, *ang. autoimmune encephalitis*) jest złożoną chorobą charakteryzującą się wieloma czynnikami etiologicznymi, do których należą m. in. niektóre wirusy, bakterie, nowotwory [1]. Dla sympłifikacji analizy tego schorzenia jego przyczyny podzielono na pierwotne (bezpośrednie infekowanie mózgu) i wtórne (wynikające z wadliwej reakcji układu odpornościowego na infekcję w innym miejscu ciała) [2]. Poza podziałem systematycznym znajdują się zapalenia o nieznanej etiologii, które stanowią największą liczbę stawianych diagnoz [1,3], będących motywatorem do rozwijania kierunków badań naukowych.

W 1968 roku opisano jeden z pierwszych przypadków autoimmunologicznego zapalenia mózgu, którego podłożem był zespół paraneoplastyczny powiązany z drobnokomórkowym rakiem płuc [4]. Późniejsze badania udowodniły występowanie istotnych różnic między klasycznym zespołem paraneoplastycznym a wspomnianą chorobą autoimmunologiczną [5].

Czynnikiem inicjującym autoimmunologiczne zapalenie mózgu są immunoglobuliny skierowane przeciwko antygenom znajdującym się w neuronach, komórkach glejowych lub przeciwko białkom w synapsie nerwowej [6]. Oznaczenie immunizujących białek neuronalnych umożliwiło uznanie autoimmunologicznego zapalenia mózgu za odrębne schorzenie i rozpoczęcie stosowania adekwatnych terapii [5, 7, 8]. Wśród rozpoznawanych antygenów znalazły się między innymi receptory N-metylo-D-asparaginianowym (NMDA), receptory kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA),

receptory beta kwasu - aminomasłowego (GABA) oraz kanały potasowe bramkowane napięciem (VGKC, *ang. voltage-gated potassium*).

W niniejszym przeglądzie skoncentrujemy się na autoimmunologicznym zapaleniu mózgu skierowanemu przeciwko receptorom NMDA, opisanym po raz pierwszy w 2007 przez Dalmau[10]. Choroba o tej etiologii jest najczęściej spotykanym AE, chociaż częstotliwość jej diagnozowania szacuje się na jedynie 1,5:1000000 mieszkańców rocznie. Do 3 miesięcy od zapoczątkowania rozwoju choroby u pacjentów występują: zmiany behawioralne, zaburzenia świadomości, utrata pamięci, ale także dysfunkcje językowe, dyskinezje oraz napady padaczkowe [11]. Schorzenie dotyka każdej grupy wiekowej, o czym świadczy przypadek 2 miesięcznego chorego niemowlęcia oraz 85-letniego pacjenta. Przy wczesnym rozpoznaniu 75% pacjentów prognozuje się poprawę [6], jednak u 25% mogą wystąpić trwałe i ciężkie zmiany neuropsychiczne [12].

2. METODYKA

Przegląd systematyczny został zrealizowany z użyciem protokołu PRISMA [13], zgodnie z którym dokonaliśmy: wyszukiwania publikacji, oceny i porównywania wyników badań.

Przed sformułowaniem pytania badawczego przeprowadziliśmy wyszukiwanie wstępne, które pozwoliło nam oszacować ilość dostępnych badań oraz pozycji literaturowych, a także zweryfikować braki w powstałych przeglądach, które moglibyśmy uzupełnić. Problem badawczy doprecyzowaliśmy za pomocą modelu PICOS [14]. W celu utrzymania powtarzalności i spójności przy ocenie każdej publikacji korzystaliśmy z "Cochrane Consumers and Communication Review Group's data extraction template"[15].

Nasza praca polegała na wyodrębnieniu pacjentów ze wszystkich grup wiekowych, u których za pomocą badania osocza lub płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono występowanie przeciwciał anti-NMDA wywołujących autoimmunologiczne zapalenie mózgu (niezależnie od jego etiologii), manifestujące się objawami psychiatrycznymi. Pod uwagę wzięliśmy studia przypadków opublikowane między 2016 a 2021 rokiem, napisane w języku polskim lub angielskim. Wyniki opracowaliśmy w programie Mendeley. Weryfikacji dokonaliśmy niezależnie od siebie, jednak wszystkie niezgodności były omawiane.

Stworzyliśmy listę baz elektronicznych, które zostały później wykorzystane w badaniu wstępnym, znalazły się na niej: Embase, PubMed oraz Scopus. W wybranych wyszukiwarkach użyto tych samych strategii wyszukiwania, korzystając ze słów kluczowych: anti-NMDA OR NMDA OR NMDAR OR

anti-N-methyl- D-aspartate OR N-methyl-D-aspartate AND encephalitis AND case report.

3. WYNIKI

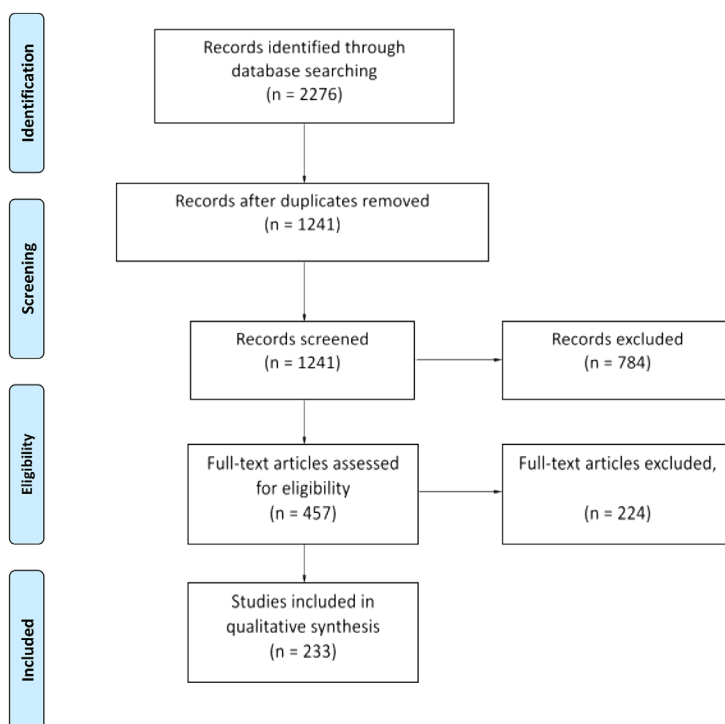
W wyniku zastosowania opisanej strategii wyszukiwania uzyskaliśmy łącznie 2276 wyników, w tym w poszczególnych bazach znaleziono: 726 – Embase, 859 - PubMed, 691 - Scopus. Po wykluczeniu duplikatów pozostało 1241 publikacji. Wyodrębnione artykuły poddaliśmy dalszej weryfikacji, przez co odrzuciliśmy badania:

- w których nie została potwierdzona obecność przeciwciał antyNMDA lub pacjenci nie wykazywali objawów psychiatrycznych

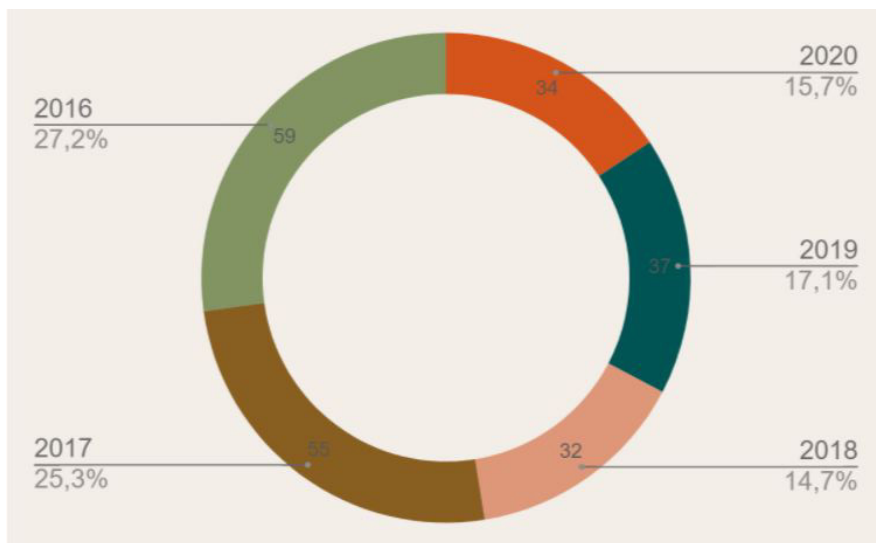
- które nie były kazusami

- do których nie uzyskaliśmy dostępu

Ostatecznie wyselekcjonowaliśmy 230 artykułów.



Ryc. 1. Systematyczna strategia wyszukiwania i doboru publikacji zgodnie z deklaracją PRISMA



Wykres1. Ilość badań spełniających kryteria wyszukiwania w poszczególnych latach.

3.1. Czynniki etiologiczne

W publikacjach opisano łącznie 317 przypadków, spośród których 78,7% stanowiły kobiety, w tym 28,4% należało do grupy wiekowej 0-18 lat. Liczba pacjentów płci męskiej wynosiła 21,3%, z czego 28,1% była niepełnoletnia (<18 roku życia). W charakterystyce 17 chorych nie uwzględniono płci ani wieku. Najczęstszą przyczyną zachorowań pacjentek jest potworniak jajnika, potwierdzony u 45,3 % kuracjuszek [16-95], co stanowi oraz 87% przypadków AE skorelowanych z chorobą nowotworową [16-110].

Do przyczyn choroby u obydwu płci należą:

- nowotwory – 38,8% przypadków - rak trzustki, rak wątrobokomórkowy (2 przypadki), drobnokomórkowy rak płuc, rak nerki, mięśniak macicy, nasieniak, potworniak śródpiercia, rak endometrium, glejak, chłoniak rozlany z dużych komórek B, torbielakogruczolak surowiczy, rak jelita grubego, rak brodawkowy tarczycy, oponiak kręgosłupa;
- stosowanie kannabinoidów[75];
- wirusy - *Human herpesvirus HHV-1 i HHV-2/HSV* (7 przypadków) [111-116], *Human herpesvirus HHV-4/EBV* (2 przypadki) [117, 118], *Rotavirus gastroenteritis* [119], *Sars-Cov 2* [120];

- Bakterie - *Cryptococcus*(2 przypadki) [121,122], *T. gondii* [123], *Lep-tospira* [124], *Treponema pallidum ssp. Pallidum* [125];
- pasożyty - *A. Cantonensis* [126]
- Choroba Gravesa – Basedova [127]
- autoimmunologiczne zapalenie jelit [128]
- reakcja autoimmunologiczna po przeszczepie wątroby [129]
- reakcja poszczepienna [130].

3.2. Objawy psychiatryczne

Ze względu na nieprecyzyjne nazewnictwo objawów ujednoliciłmy je zgodnie z kryteriami DSM-5, co zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Objawy maniakalne	Objawy psychotyczne	Delirium
- Niestabilność nastroju - Agresywność - Irytacja - Euforia - Pobudzenie seksualne	- Urojenia - Halucynacje - Katatonia - Chaotyczna mowa	- Deficyty pamięci - Zaburzenia kognitywne - Bełkotliwa mowa - Zaburzenia świadomości (spowolnione reakcje)

Tabela 1. Grupy objawów psychotycznych.

Jednoczesne występowanie minimum dwóch symptomów uznano za podstawę do zastąpienia ich nazwą grupy, do której przynależą.

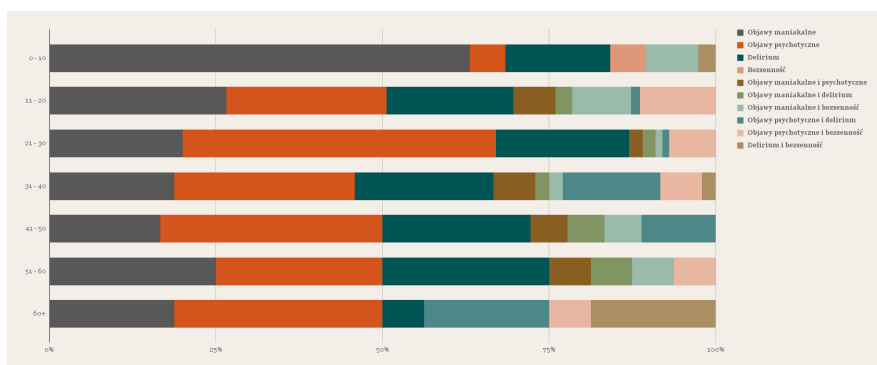
Nie zaobserwowaliśmy statystycznie istotnej różnicy w częstotliwości występowania objawów w zależności od płci, dlatego analiza ta została pominięta. Opisane przypadki przydzieliliśmy do grup wiekowych:

- 0-10 [18, 57, 59, 68, 77, 80, 117, 116, 119, 120, 123, 131-142, 162]
- 11-20 [18, 22, 24, 26, 27, 29, 30, 34, 35, 40, 42, 44, 45, 54, 56, 58, 59, 64, 71,78, 83, 85, 90, 94, 102, 105, 111, 118, 124, 129, 137, 143-177]
- 21-30 [178-207]
- 31-40 [32, 39, 41, 53, 60, 62, 66, 68, 69, 71,81, 94, 68, 121, 125, 150, 207, 208-229]
- 41-50 [23, 49, 51, 56, 68, 98, 100, 105, 211, 230-237]
- 51-60 [23, 66, 96, 97, 103, 106, 110, 113, 115, 122 126, 203, 239-242]
- >60 [62, 68, 243-248]

- co umożliwiło nam przedstawienie częstości występowania objawów psychiatrycznych AE w zależności od wieku badanych (Wykres 2).

Grupa wiekowa	Ilość przypadków
0-10	38
11-20	79
21-30	99
31-40	48
41-50	18
51-60	16
60+	13

Tabela 2. Ilość przypadków autoimmunologicznego zapalenia mózgu skierowanego przeciwko receptorom NMDA skorelowanego z objawami psychiatrycznymi w wybranych grupach wiekowych.



Wykres 2. Częstość występowania objawów psychiatrycznych we wskazanych grupach wiekowych (procent przypadków w odniesieniu do liczby pacjentów w danej grupie wiekowej).

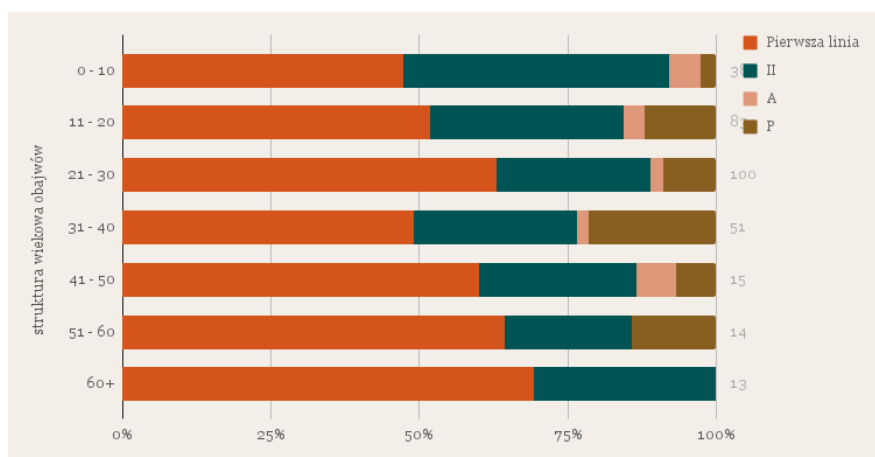
3.3. Leczenie

W opracowaniu skoncentrowaliśmy się na leczeniu celowym w AE, pomijając wykorzystanie medykamentów jedynie łagodzących objawy. W statystyce nie uwzględniliśmy także terapii skierowanej przeciwko chorobom inicjującym autoimmunologiczne zapalenie mózgu, to jest chemioterapii, zastosowania acykloviru czy resekcji zmian nowotworowych. Warto jednak podkreślić, iż działania te są niezbędne dla skutecznego leczenia zapalenia, co

potwierdzają przypadki braku poprawy stanu pacjentek po zastosowaniu immunosupresji bez usunięcia nowotworu.

Zgodnie z obserwacjami poczynionymi przez Shin (2018) w leczeniu AE stosuje się immunoterapię pierwszej i drugiej linii oraz terapię alternatywną i leczenie podtrzymujące terapię steroidową. Do pierwszej grupy leków należą: kortykosteroidy (CS, *ang. corticosteroids*), dożylnie wlewy immunoglobulin (IVIG, *ang. intravenous immunoglobulin*) oraz plazmafereza (PLEX, *ang. plasma exchange*). Immunoterapia drugiej linii polega na zastosowaniu leków takich jak: rituximab, cyklofosfamid. Tocilizumab, bortezomib oraz małe dawki interleukiny 2 i modulacja Treg są składowymi terapii alternatywnej, a azatriopryna i mykofenolan mofetylu - leczenia podtrzymującego terapię steroidową [249].

Zgodnie z przedstawioną klasyfikacją, leki stosowane w terapii AE przydzieliliśmy do czterech grup. Korzystając z wcześniej wyodrębnionych grup wiekowych, zobrazowaliśmy zależność preferowanych form terapii od wieku pacjentów (Wykres 3).



Wykres 3. Leki stosowane w leczeniu AE skierowanego przeciwko NMDAR. (I – immunoterapia pierwszej linii, II – immunoterapia II linii, A – terapia alternatywna, P – leczenie wspomagające działanie steroidów)

4. DYSKUSJA

W niniejszym przeglądzie przedstawiliśmy korelacje między objawami psychiatrycznymi a autoimmunologicznym zapaleniem mózgu skierowanym przeciwko receptorom NMDA. To zagadnienie, chociaż opisane już w 2007

roku, nadal jest obiektem zainteresowania badaczy. Dane przedstawione na Wykresie 1. sugerują zmniejszenie zaciekania tym kierunkiem badań, jednak nie powinny być one podstawą do wyciągania takich wniosków. Użyte informacje wynikają z odrzucenia większej ilości prac opublikowanych w latach 2018-2021 niż w latach 2016-2017, ze względu na brak dostępu lub język, w którym zredagowano prace. Takie informacje mogą z kolei sugerować wzrost zainteresowania chorobą na poziomie krajowym, skutkujący wydaniem opracowań w ojczystym języku. Efektem zaobserwowanej tendencji może być także publikowanie jedynie prac dotyczących przypadków wyróżniających się nieopisanymi wcześniej objawami, przyczyną choroby, stosowanym leczeniem itp. Potwierdzenie tej obserwacji wymaga jednak dokładnej analizy.

W większości analizowanych badań podano przyczynę wystąpienia AE. Warto jednak zaznaczyć, iż większość opisanych chorób stanowi jedynie potencjalny czynnik inicjujący reakcję autoimmunologiczną. W centrum zainteresowania naukowców znajduje się wyjaśnienie patomechanizmu autoimmunologicznego zapalenia mózgu związanego z potwornikiem jajnika, ze względu na częstość jego występowania. Próbkę wyjaśnienia tej zależności podjęła Chefdeville dowodząc występowania różnic w budowie potwornika u chorych na autoimmunologiczne zapalenie mózgu. W porównaniu z grupą kontrolną tkanka nerwowa guza, wykazująca ekspresję podjednostki receptora NMDA - GluN1, wydawała się częściej glejowa, a w 3 na 24 przypadki miała cechy histopatologiczne guza neurogleju. Ponadto potworniki jajnika związane z AE wyróżniały się wyraźną infiltracją tkanki nerwowej przez komórki odpornościowe, takie jak limfocyty T i B oraz komórki dendrytyczne – zorganizowane w trzeciorzędowych strukturach limfoidalnych zawierających złogi przeciwciał (IgA, IgG) [250]. Podatność na AE może być także związana z częsteczkami układu zgodności tkankowej obecnymi na zmianie nowotworowej lub wrodzonymi deficytami odporności nieswoistej prowadzącymi do penetracji bariery krew-mózg i rozwoju zapalenia [251].

Istnieją także teorie zakładające istotne znaczenie mimikry molekularnej w wywoływaniu zapalenia przez wirusy [252] czy kannabinoidy[151].

Autoimmunologicznemu zapaleniu mózgu towarzyszą niespecyficzne objawy, co stwarza trudność diagnostyczną. W przypadku symptomów psychiatrycznych chorzy kierowani są do psychiatrów, gdzie często stosowana jest terapia środkami antypsychotycznymi. Zwykle pacjenci wykazują nietolerancję wobec tych leków, czemu towarzyszą wyraźne pozapiramidowe skutki uboczne -

szczególnie w przypadku leków o większym powinowactwie antagonistycznym do receptora D2[253]. Taki schemat działania powoduje wydłużenie czasu rozpoznania, zwiększając ryzyko wystąpienia nieodwracalnych zmian.

W wyniku analizy 317 przypadków odnotowaliśmy cechy wyróżniające objawy psychiatryczne związane z AE. Symptomy te zazwyczaj pojawiają się nagle, bardzo szybko przybierając ciężką postać, a ich równie szybkie złagodzenie następuje po zastosowaniu immunosupresji. Nie towarzyszą im również psychiatryczne objawy prodromalne.

Ponad połowę chorujących stanowią osoby do 30 roku życia (Tabela 2).

Analizując wykres 2 można zauważyć, iż w każdej grupie wiekowej dominują objawy psychotyczne, co potwierdza słuszność teorii glutaminowej [254]. Częściej pojawiają się one u osób do 40 roku życia, a więc podobnie do schizofrenii [255].

Ograniczeniem analizy było wspomniane wyżej nieprecyzyjne określanie symptomów przez badaczy. Zastosowanie ujenoliceń objawów pozwoliło nam stworzyć statystyki, jednak uzyskanie wyników w pełni charakteryzujących opisane przypadki wymagałoby wystosowania prośby do autorów publikacji o doprecyzowanie objawów.

W większości badań zastosowano leczenie zgodne z klasyfikacją opisaną przez Shin. We wszystkich grupach wiekowych najczęściej stosowano immunoterapię pierwszej linii. W każdej z nich zastosowano także drugi etap immunoterapii. Leczenie alternatywne było najrzadziej stosowaną metodą. Z kolei leczenie podtrzymujące działanie steroidów wykorzystywano najczęściej u pacjentów w wieku 31-40 lat, rezygnując z ich zastosowania u chorych powyżej 65 roku życia.

REFERENCJE

1. Granerod J, Crowcroft NS. The epidemiology of acute encephalitis. *Neuropsychol Rehabil.* 2007;17(4-5):406-428. doi:10.1080/09602010600989620.
2. Encephalitis. Nchmd.org. <https://www.nchmd.org/education/mayo-health-library/details/CON-20301695>. Published 2021. Accessed April 17, 2020.
3. Hansen MA, Samannodi MS, Castelblanco RL, Hasbun R. Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes of Encephalitis in Older Adults. *Clin Infect Dis.* 2020;70(11):2377-2385. doi:10.1093/cid/ciz635.

4. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain*. 1968;91(3):481-496. doi:10.1093/brain/91.3.481.
5. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1338:94-114. doi:10.1111/nyas.12553.
6. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(7):380-390. doi:10.1038/nrneurol.2012.99.
7. Liguori R, Vincent A, Clover L, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain*. 2001;124(Pt 12):2417-2426. doi:10.1093/brain/124.12.2417.
8. Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):73-78. doi:10.1002/ana.1097.
9. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*. 2005;128(Pt 8):1764-1777. doi:10.1093/brain/awh526.
10. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61(1):25-36. doi:10.1002/ana.21050.
11. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *The Lancet Neurology*. 2019;18(11):1045-1057. doi:10.1016/S1474-4422(19)30244-3.
12. Liu C-Y, Zhu J, Zheng X-Y, Ma C, Wang X. Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:6361479. doi:10.1155/2017/6361479.
13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J i inn. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health-care interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009; 339:b2700. opublikowano 2009 lipiec 21. doi:10.1136/bmj.b2700

14. Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:579. opublikowano 2014 listopad 21. doi:10.1186/s12913-014-0579-0
15. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, i inn. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928. opublikowano 2011 Oct 18. doi:10.1136/bmj.d5928
16. Abdul-Rahman ZM, Panegyres PK, Roeck M, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with an imaging-invisible ovarian teratoma: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10(1):296. doi:10.1186/s13256-016-1067-4
17. Abdul Rashid AM, Mohamad Mokhtar E, Md Noh MSF. A case of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *SAGE open Med case reports.* 2020;8:2050313X20926431. doi:10.1177/2050313X20926431
18. Abe KK, Koli RL, Yamamoto LG. Emergency Department Presentations of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Pediatr Emerg Care.* 2016;32(2):105-107. doi:10.1097/PEC.0000000000000713
19. Abuzaid M, Alomar O, Salem H. Paraneoplastic Teratoma-associated Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: The First Published Report from Saudi Arabia. *Cureus.* 2018;10(10):e3527. doi:10.7759/cureus.3527
20. Ahmad J, Sohail MS, Khan A, et al. Anti-n-Methyl-d-Aspartate-Receptor (NMDAR) Encephalitis in Association with Ovarian Teratoma. *Cureus.* 2017;9(7):e1425. doi:10.7759/cureus.1425
21. Akmelia C, Novaliani A, Sanif R, Junaidi A. Ovarian-teratoma associated anti-NMDAR encephalitis: An under-recognized, yet potentially lethal disorder. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28:499. doi:10.1097/01.IGC.0000546279.09648.02
22. Alexander S, Anila KN. A case report on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10(1):3-4. doi:10.22159/ajpcr.2017.v10i1.14837

23. Ando Y, Shimazaki H, Shiota K, et al. Prevalence of elevated serum anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody titers in patients presenting exclusively with psychiatric symptoms: A comparative follow-up study. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1). doi:10.1186/s12888-016-0948-9
24. Aung T, Ahuja N, Graziano J, Grageda M. Case 1: Acute psychosis in a 16-year-old girl with an Ovarian Teratoma. *Pediatr Rev*. 2017;38(10):487. doi:10.1542/pir.2015-0100
25. Baker J, Jeziorkowski C, Siebe C, Osborn MB. Two Cases of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *West J Emerg Med*. 2016;17(5):623-626. doi:10.5811/westjem.2016.6.30510
26. Barth A, Nassenstein I, Tröbs RB, et al. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis with Psychiatric Symptoms and an Ovarian Teratoma Detected by MRI in a 17-Year-Old Girl. *Neuropediatrics*. 2019;50(4):253-256. doi:10.1055/s-0039-1692417
27. Behrendt V, Krogias C, Reinacher-Schick A, Gold R, Kleiter I. Bortezomib Treatment for Patients With Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis. *JAMA Neurol*. 2016;73(10):1251-1253. doi:10.1001/jamaneurol.2016.2588
28. Bhat P, Ahmed A, Jolepalem P, Sittambalam C. A case report: anti-NMDA receptor encephalitis. *J community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(3):158-160. doi:10.1080/20009666.2018.1481326
29. Chan J, Gollapudi A, Greenberg S, Goldin A, Debiec KE. Case Report: Bilateral Teratomas with Immature Focus in a Patient Presenting with Immune Mediated Encephalitis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(2):229-230. doi:10.1016/j.jpjag.2019.02.086
30. Chen S, Zhang X-J, Yao M-S, et al. A case report of anti-N-methyl-d-aspartate receptor autoimmune encephalitis with sensory attack. Is limbic encephalitis only "limbic"? *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2017;4(5):78-81. doi:10.20517/2347-8659.2016.39
31. Chiu H-C, Su Y-C, Huang S-C, Chiang H-L, Huang P-S. Anti-NMDAR encephalitis with ovarian teratomas: Review of the literature and two case reports. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(3):313-317. doi:10.1016/j.tjog.2019.03.004

32. Chung S-H, Choi J-K. Two cases of anti-N-methyl-d-aspartate-receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2019;39(5):727-729. doi:10.1080/01443615.2019.1581742
33. Clara JA, Kalan SP, Oller KL. The Enemy Within: Anti-N-Methyl D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Am J Med*. 2016;129(10):e219-21. doi:10.1016/j.amjmed.2016.04.013
34. Crimi F, Camporese G, Lacognata C, Fanelli G, Cecchin D, Zoccarato M. Ovarian Teratoma or Uterine Malformation? PET/MRI as a Novel Useful Tool in NMDAR Encephalitis. *In Vivo*. 2018;32(5):1231-1233. doi:10.21873/invivo.11369
35. Curnow SR, Chow S, Yiu EM, Kornberg AJ. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis Presenting as Isolated Psychosis in an Adolescent Female. *Pediatr Neurol*. 2019;97:76-77. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.016
36. Demma L, Norris S, Dolak J. Neuraxial anesthesia in a patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in pregnancy: management for cesarean delivery and oophorectomy. *Int J Obstet Anesth*. 2017;31:104-107. doi:10.1016/j.ijoa.2017.05.006
37. Doden T, Sekijima Y, Ikeda J, et al. Postpartum Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Case Report and Literature Review. *Intern Med*. 2017;56(3):357-362. doi:10.2169/internalmedicine.56.7442
38. Fauzi NAM, Joseph JP, Zain NRM, Hashim H. A severe anti-NMDA-receptor encephalitis case with extensive cortical and white matter changes, cerebral atrophy and communicating hydrocephalus. *Proc Singapore Healthc*. 2017;26(1):58-61. doi:10.1177/2010105816654924
39. Funayama M, Mizushima J, Takata T, Koreki A, Mimura M. Altered perception might be a symptom of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis. *Neurocase*. 2018;24(5-6):255-258. doi:10.1080/13554794.2019.1573260
40. Gao R, Zhang X, Bhekharee AK, Zhang Y. Solitary juxtacortical lesion associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a case report. *BMC Neurol*. 2020;20(1):421. doi:10.1186/s12883-020-01997-6

41. Gomes Ferreira M, Lapresa Alcalde V, García Sánchez MH, et al. Successful treatment of anti-NMDA receptor encephalitis with early teratoma removal and plasmapheresis: A case report. *Med (United States)*. 2018;97(31):e11325. doi:10.1097/MD.00000000000011325
42. Gordon D, Kathan P. Anti-NMDA encephalitis. a rare endocrine emergency. *J Endocrinol Metab Diabetes South Africa*. 2016;21(1):27
43. Guan H-Z, Du T-K, Xu J, et al. D-cycloserin, a NMDA-agonist may be a treatment option for anti-NMDAR encephalitis. *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016;3(8):189-191. doi:10.20517/2347-8659.2016.29
44. Han VX, Lee MWX, Lin JB. Multistage neurorehabilitation of an adolescent with severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a case report. *Int J Rehabil Res Int Zeitschrift fur Rehabil Rev Int Rech Readapt*. 2019;42(1):89-91. doi:10.1097/MRR.0000000000000313
45. Hashimoto R, Tagawa A, Komori N, Ogawa T, Kato H. Transient Dyschromatopsia, Static Form Agnosia, and Prosopagnosia Observed in a Patient with Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Case Rep Neurol Med*. 2019;2019:2929782. doi:10.1155/2019/2929782
46. Hawkes C, Sharma S, Van Adel B. Novel presentation of NMDA receptor encephalitis. *Can J Neurol Sci*. 2016;43:S29. doi:10.1017/cjn.2016.137
47. Hattori Y, Yamashita Y, Mizuno M, Katano K, Sugiura-Ogasawara M, Matsukawa N. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor limbic encephalitis associated with mature cystic teratoma of the fallopian tube. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(2):412-415. doi:10.1111/jog.13221
48. Hegen H, Uprimny C, Grams A, et al. Bi-insular cortical involvement in anti-NMDA-receptor encephalitis - a case report. *BMC Neurol*. 2016;16:130. doi:10.1186/s12883-016-0653-9
49. Jasińska-Mikołajczyk A, Osip P, Osip-Permoda A, Rybakowski F. Anti-nmda receptor encephalitis in a patient with ovarian teratoma - Case report. *Postępy Psychiatrii i Neurol*. 2017;26(4):246-254. doi:10.5114/ppn.2017.71277
50. Kashiwara T, Nozaki I, Sakai K, et al. Recovery from multidisciplinary therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis after over three years of mechanical ventilation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;202. doi:10.1016/j.clineuro.2021.106477

51. Kataoka H, Sawa N, Tonomura Y, Ueno S. Early progression of brain atrophy in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: Case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6776. doi:10.1097/MD.0000000000006776
52. Keddie S, Crisp SJ, Blackaby J, et al. Plasma cell depletion with bortezomib in the treatment of refractory N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antibody encephalitis. *Rational developments in neuroimmunological treatment*. *Eur J Neurol*. 2018;25(11):1384-1388. doi:10.1111/ene.13759
53. Kokubun N, Komagamine T, Hirata K. Pregnancy and delivery in anti-NMDA receptor encephalitis survivors. *Neurol Clin Pract*. 2016;6(5):e40-e43.
54. Liang Z, Yang S, Sun X, et al. Teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: Two cases report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e9177. doi:10.1097/MD.0000000000009177
55. Lee K-W, Liou L-M, Wu M-N. Fulminant course in a patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with bilateral ovarian teratomas: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(15):e0339. doi:10.1097/MD.00000000000010339
56. Lee J, Kang S, Chang HJ, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma in Korea. *Yeungnam Univ J Med*. Published online January 2021. doi:10.12701/yujm.2020.00794
57. Leel N, Thakkar HS, Drake D, Bouhadiba N. Ovarian teratoma associated with anti-NMDA (N-methyl D-aspartate) receptor encephalitis. *BMJ Case Rep*. 2018;2018. doi:10.1136/bcr-2017-220333
58. Lwin S, San Yi M, Mardiana K, Woon SY, Nwe TM. Ovarian teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis in a 12-year-old girl. *Med J Malaysia*. 2020;75(6):731-733.
59. Maggio MC, Mastrangelo G, Skabar A, et al. Atypical presentation of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: two case reports. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):225. doi:10.1186/s13256-017-1388-y
60. Mathai SK, Josephson SA, Badlam J, Saint S, Janssen WJ. Scratching below the surface. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2188-2193. doi:10.1056/NEJMcps1603154

61. Medepalli K, Lee CM, Benninger LA, Elwing JM. Psychosis: call a surgeon? A rare etiology of psychosis requiring resection. *SAGE open Med case reports*. 2016;4:2050313X16670084. doi:10.1177/2050313X16670084
62. Miller L. Anti-NMDA receptor encephalitis: patient case with a complex treatment course. *J Pharm Pract*. 2016;29(3):334. doi:10.1177/0897190016645328
63. Mitra AD, Afify A. Ovarian teratoma associated Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a difficult diagnosis with a favorable prognosis. *Autops case reports*. 2018;8(2):e2018019. doi:10.4322/acr.2018.019
64. Obara K, Ono T, Toyoshima I. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis with Decrease in Blood Flow in Cerebellum. *Case Rep Neurol*. 2021;13(1):17-23. doi:10.1159/000511026
65. Obi CA, Thompson E, Mordukhaev L, Khan I, Zhang NJ. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis triggered by emotional stress. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019;32(4):605-606. doi:10.1080/08998280.2019.1647713
66. Otani T, Soga K, Takahashi YK, et al. Two cases of anti-NMDAR encephalitis with atypical clinical features. *J Neurol Sci*. 2017;381:900. doi:10.1016/j.jns.2017.08.2535
67. Parikh P, Tavee J. Recurrent asystole in paraneoplastic anti-nmethyl-d-aspartate receptor encephalitis necessitating permanent pacemaker placement. *Ann Neurol*. 2016;80:S204. doi:10.1002/ana.24759
68. Park SH, Lim J, Lim KT, Choi KH, Yoon SM, Chung HJ. Ovarian teratoma with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, a type of limbic encephalitis: A review of the literature and a case report in Korea. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2020;47(5):774-780. doi:10.31083/J.CEOG.2020.05.2094
69. Pattanayak P, Solnes LB. Paraneoplastic Syndrome With Anti-NMDAR Encephalitis Associated With Ovarian Teratomas. *Clin Nucl Med*. 2017;42(2):e128-e129. doi:10.1097/RLU.0000000000001471
70. Ratuszny D, Skripuletz T, Wegner F, et al. Case Report: Daratumumab in a Patient With Severe Refractory Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Front Neurol*. 2020;11:602102. doi:10.3389/fneur.2020.602102

71. Rita CG, Nieto Gañan I, Jimenez Escrig A, Carrasco Sayalero Á. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Encephalitis as Paraneoplastic Manifestation of Germ-Cells Tumours: A Cases Report and Literature Review. *Case reports Immunol.* 2019;2019:4762937. doi:10.1155/2019/4762937
72. Mutti C, Barocco F, Zinno L, et al. A case of reversible anti-NMDA-receptor encephalitis: neuropsychological and neuroradiological features. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2017;38(12):2231-2236. doi:10.1007/s10072-017-3105-4
73. Raynor G, Bader C, Srikanth M, Kroll D, Gutheil T, Berkowitz A. Psychosis Secondary to Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Harv Rev Psychiatry.* 2016;24(3):229-237. doi:10.1097/HRP.000000000000118
74. Rypulak E, Borys M, Piwowarczyk P, et al. Successful treatment of anti-NMDA receptor encephalitis with a prompt ovarian tumour removal and prolonged course of plasmapheresis: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2016;5(6):845-849. doi:10.3892/mco.2016.1054
75. Salehi N, Yuan AK, Stevens G, Koshy R, Klein WF. A Case of Severe Anti-N-Methyl D-Aspartate (Anti-NMDA) Receptor Encephalitis with Refractory Autonomic Instability and Elevated Intracranial Pressure. *Am J Case Rep.* 2018;19:1216-1221. doi:10.12659/AJCR.911165
76. Sarmiento RJC, Diestro JDB, Antonio AKD, Prado MB, Adiao KJB, Dioquino-Maligaso CP. Neuroleptic Malignant Syndrome in a Patient With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: Case Report and Review of Related Literature. *Neurohospitalist.* Published online 2021. doi:10.1177/19418744211002978
77. Sheikh S, Ahmad A, Ahmed TA. Anti NMDA receptor antibody encephalitis in Pakistan: Clinicopathological features and treatment outcomes. *J Pak Med Assoc.* 2019;69(12):1910-1914. doi:10.5455/JPMA.300185.
78. Shimoyama Y, Umegaki O, Agui T, Kadono N, Minami T. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as an acute psychotic episode misdiagnosed as dissociative disorder: a case report. *JA Clin reports.* 2016;2(1):22. doi:10.1186/s40981-016-0048-3
79. Schutt-Ainé K. Treatment Options for Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis. *Neurodiagn J.* 2018;58(4):226-234. doi:10.1080/21646821.2018.1523640

80. Soe K, Kowalik J, La Rosa A, Caplan JP. β -Thalassemia Trait Association With Anti-N-methyl-d-aspartate Receptor Encephalitis: Literature Review and Case Report. *Psychosomatics*. 2016;57(3):315-318. doi:10.1016/j.psych.2015.10.003
81. Stavrou M, Yeo JM, Slater AD, Koch O, Irani S, Foley P. Case report: meningitis as a presenting feature of anti-NMDA receptor encephalitis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):21. doi:10.1186/s12879-020-4761-1
82. Tantipalakorn C, Soontornpun A, Pongsuvareeyakul T, Tongsong T. Rapid recovery from catastrophic paraneoplastic anti-NMDAR encephalitis secondary to an ovarian teratoma following ovarian cystectomy. *BMJ Case Rep*. 2016;2016. doi:10.1136/bcr-2016-216484
83. Tu NP, Nha PB, Hung ND, Minh NH, Anh HN, Dinh TC. Treatment of Anti-NMDA Receptor Encephalitis with Ovarian Teratoma Removal: A Literature Review and Two Case Reports. *Open access Maced J Med Sci*. 2019;7(24):4378-4382. doi:10.3889/oamjms.2019.839
84. Uchida Y, Kato D, Adachi K, Toyoda T, Matsukawa N. Passively acquired thyroid autoantibodies from intravenous immunoglobulin in autoimmune encephalitis: Two case reports. *J Neurol Sci*. 2017;383:116-117. doi:10.1016/j.jns.2017.11.002
85. Uchida Y, Kato D, Yamashita Y, Ozaki Y, Matsukawa N. Failure to improve after ovarian resection could be a marker of recurrent ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis: a case report. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:339-342. doi:10.2147/NDT.S156603
86. Vacca F, Student M, Hermelin D, Blackall D. Therapeutic plasma exchange in the treatment of anti-nmda receptor encephalitis secondary to ovarian teratomas in two pateints with different outcomes. *J Clin Apher*. 2019;34(2):131-132. doi:10.1002/jca.21704
87. Vansia P, Bisht S, Jaja G. Anti-NMDA receptor encephalitis associated with immature ovarian teratoma in a 22-year-old woman-an unusual case. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123:98. doi:10.1111/1471-0528.14100
88. Vanya M, Füvesi J, Kovács ZA, et al. NMDA-receptor associated encephalitis in a woman with mature cystic ovarian teratoma. *Ideggyogy Sz*. 2016;69(11-12):427-432. doi:10.18071/isz.69.0427

89. Vasenina EE, Levin OS, Gan'kina OA, Chimagomedova AS, Levikov DI. Autoimmune Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Neurosci Behav Physiol.* 2018;48(5):650-656. doi:10.1007/s11055-018-0612-6
90. Voice J, Ponterio JM, Lakhi N. Psychosis secondary to an incidental teratoma: a “heads-up” for psychiatrists and gynecologists. *Arch Womens Ment Health.* 2017;20(5):703-707. doi:10.1007/s00737-017-0751-8
91. Wang D, Wu Y, Ji Z, et al. A refractory anti-NMDA receptor encephalitis successfully treated by bilateral salpingo-oophorectomy and intrathecal injection of methotrexate and dexamethasone: a case report. *J Int Med Res.* 2020;48(10):300060520925666. doi:10.1177/0300060520925666
92. Xu T, Xu S-Y, Dai J-Y. A Woman with Psychogenic Non-epileptic Seizures and Pelvic Mass. *Chinese Med Sci J = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih.* 2016;31(3):203-206. doi:10.1016/s1001-9294(16)30053-0
93. Yamanaka D, Kawano T, Tateiwa H, Iwata H, Locatelli FM, Yokoyama M. Successful management of dexmedetomidine for postoperative intensive care sedation in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis: a case report and animal experiment. *Springerplus.* 2016;5(1):1380. doi:10.1186/s40064-016-3079-3
94. Yu M, Li S, Cheng J, Zhou L, Jiang Z, Di W. Ovarian teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: a single-institute series of six patients from China. *Arch Gynecol Obstet.* Published online 2020. doi:10.1007/s00404-020-05861-3
95. Zhang W, Yan L, Jiao J. Repeated misdiagnosis of a relapsed atypical anti-NMDA receptor encephalitis without an associated ovarian teratoma. *Neurosci Lett.* 2017;638:135-138. doi:10.1016/j.neulet.2016.11.057
96. Afanasiev V, Brechemier M-L, Boisseau W, et al. Anti-NMDA receptor antibody encephalitis and neuroendocrine pancreatic tumor: Causal link? *Neurology.* 2016;87(1):112-113. doi:10.1212/WNL.0000000000002809
97. Cunha C, Baptista M, Correia F, França S. Hepatocellular carcinoma and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Eur J Neurol.* 2016;23:442. doi:10.1111/ene.13093

98. De Scheerder MA, Rottey S, Mariman A, Praet M, Vogelaers D. How far to investigate presumed psychosomatic symptoms: Lessons from a particular case....*Acta Clin Belg.* 2017;72(2):138-141. doi:10.1080/17843286.2016.1218178
99. Jeraiby M, Depincé-Berger A, Bossy V, Antoine JC, Paul S. A case of anti-NMDA receptor encephalitis in a woman with a NMDA-R(+) small cell lung carcinoma (SCLC). *Clin Immunol.* 2016;166-167:96-99. doi:10.1016/j.clim.2016.03.011
100. Kobayashi M, Nishioka K, Takanashi M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis due to large-cell neuroendocrine carcinoma of the uterus. *J Neurol Sci.* 2017;383:72-74. doi:10.1016/j.jns.2017.10.024
101. Koolwal A, Agrawal S, Koolwal G Das, Saxena K, Daral A. Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: Case Series of Psychiatric Presentations. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020;23(2):225-227. doi:10.4103/aian.AIAN_295_18
102. Li C, Liu C, Lin F, Liu L. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with mediastinal teratoma: a rare case report and literature review. *J Thorac Dis.* 2017;9(12):E1118-E1121. doi:10.21037/jtd.2017.12.71
103. Lim EW, Yip CW. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with hepatic neuroendocrine carcinoma: A case report. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2017;41:70-72. doi:10.1016/j.jocn.2017.02.038
104. Mahadeen A, Mullaguri N, George P, Rabinowitz L, Newey CR. Anti-N-methyl-D-aspartate Encephalitis Concomitantly with Tall-cell Variant Papillary Thyroid Carcinoma. *Cureus.* 2019;11(8):e5415. doi:10.7759/cureus.5415
105. Park B-S, Son GM, Kim HS, Medina J, Cho JW. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in a patient with colon cancer. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;177:114-116. doi:10.1016/j.clineuro.2019.01.002
106. Randall A, Huda S, Jacob A, Larner AJ. Autoimmune encephalitis (NMDAR antibody) in a patient receiving chronic post-transplant immunosuppression. *Pract Neurol.* 2018;18(4):320-322. doi:10.1136/practneurol-2018-001923

107. Warren N, Theodoros T, Blum S. Atypical N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and a hippocampal tumour. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(4):414-415. doi:10.1177/0004867416670017
108. Wu Y-Y, He X-J, Zhang M-L, Shi Y-Y, Zhang J-W. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with lung adenocarcinoma. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2016;37(9):1573-1575. doi:10.1007/s10072-016-2563-4
109. Xiao M-J, Fang F, Zhan Y-J, Xiao Z-J, Lan Z-W. Psychosis secondary to recurrent spinal meningioma. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(18):2261-2262. doi:10.1097/CM9.0000000000000435
110. Yang J, Li B, Li X, Lai Z. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Associated With Clear Cell Renal Carcinoma: A Case Report. *Front Oncol*. 2020;10:350. doi:10.3389/fonc.2020.00350
111. Epstein S, Ankam J, Vargas WS, Thakur KT. Critical Analysis of a Challenging Case of Post-Infectious N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Neurohospitalist*. 2021;11(2):160-164. doi:10.1177/1941874420964356
112. Ewida A, Laxton K, Lou A, Suryadevara N, Sanders A. An unusual late presentation of anti-NMDA receptor (NMDA-R) autoimmune encephalitis following herpes simplex virus (HSV) encephalitis. *Neurology*. 2019;92(15).
113. Dorcet G, Benaiteau M, Bost C, et al. Two Cases of Late-Onset Anti-NMDAR Auto-Immune Encephalitis After Herpes Simplex Virus 1 Encephalitis. *Front Neurol*. 2020;11:38. doi:10.3389/fneur.2020.00038
114. Gomez DF, Gomez JM, Jaramillo-Velasquez D, Hakim F, Pedraza C, Reyes E. The first recorded case of herpes simplex virus encephalitis followed by anti-NMDA receptor autoimmune encephalitis after resection of meningioma. *Interdiscip Neurosurg Adv Tech Case Manag*. 2021;24. doi:10.1016/j.inat.2020.101046
115. Morris NA, Kaplan TB, Linnoila J, Cho T. HSV encephalitis-induced anti-NMDAR encephalitis in a 67-year-old woman: report of a case and review of the literature. *J Neurovirol*. 2016;22(1):33-37. doi:10.1007/s13365-015-0364-9
116. Shaik RS, Netravathi M, Nitish LK, et al. A rare case of Japanese encephalitis-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Neurol India*. 2018;66(5):1495-1496. doi:10.4103/0028-3886.241335

117. Danieli D, Moraes ACM, Alves MP, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and Epstein-Barr virus: another tale on autoimmunity? *Eur J Neurol.* 2017;24(8):e46-e47. doi:10.1111/ene.13332
118. McIvor K, Moore P. Spontaneous recovery of memory functions in an untreated case of anti NMDAR encephalitis - a reason to maintain hope. *Clin Neuropsychol.* 2017;31(1):289-300. doi:10.1080/13854046.2016.1245358
119. Khundakji Y, Masri A, Khuri-Bulos N. Anti-NMDA receptor encephalitis in a toddler: A diagnostic challenge. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2018;5(2):75-77. doi:10.1016/j.ijpam.2018.03.001
120. Burr T, Barton C, Doll E, Lakhota A, Sweeney M. N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis Associated With COVID-19 Infection in a Toddler. *Pediatr Neurol.* 2021;114:75-76. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.002
121. Calejo M, Samoes R, Valdoeiros S, et al. Cryptococcal meningoencephalitis in sarcoidosis patient associated with positive CSF anti-NMDA receptor antibodies-a therapeutic challenge. *Eur J Neurol.* 2018;25:129.
122. Fang F, Wang Y, Xu W. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis associated with intracranial cryptococcal infection: A case report and 2-year follow-up. *J Neuroimmunol.* 2021;353:577502. doi:10.1016/j.jneuroim.2021.577502
123. Cai X, Zhou H, Xie Y, Yu D, Wang Z, Ren H. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with acute *Toxoplasma gondii* infection: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(7):e9924. doi:10.1097/MD.0000000000009924
124. Panda PK, Sharawat IK, Bolia R. Leptospira Triggered Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis. *J Trop Pediatr.* 2021;67(1). doi:10.1093/tropej/fmaa067
125. Beiruti K, Abu Awad A, Shahien R, Keigler G. Atypical development of neurosyphilis mimicking limbic encephalitis. *J Neurol Sci.* 2017;381:414-415. doi:10.1016/j.jns.2017.08.3384
126. Peng Y, Liu X, Pan S, Xie Z, Wang H. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with intracranial *Angiostrongylus cantonensis* infection: a case report. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2017;38(4):703-706. doi:10.1007/s10072-016-2718-3

127. Jung Y, Park S, Son H-J, et al. Thyroid Autoantibody Positive Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Dement neurocognitive Disord.* 2016;15(1):24-27. doi:10.12779/dnd.2016.15.1.24
128. Li R, Jiang L, Li X-J, Hong S-Q, Zhong M, Hu Y. Analysis and discussion of the rare complication of autoimmune encephalitis: Two case reports. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(27): e11202. doi:10.1097/MD.00000000000011202
129. Amugoda C, Chini Foroush N, Akhlaghi H. Anti-NMDAR Encephalitis: Higher Suspicious Needed for Earlier Diagnosis (Case Report, Literature Review and Diagnostic Criteria). *Case Rep Neurol Med.* 2019; 2019:7476254. doi:10.1155/2019/7476254
130. Endres D, Rauer S, Kern W, et al. Psychiatric Presentation of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Front Neurol.* 2019; 10:1086. doi:10.3389/fneur.2019.01086
131. Aksoy A, Dedeoglu O, Saygi S, Polat E. Anti NMDA-R encephalitis induced by mycoplasma pneumoniae infection in a child. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21:e115. doi:10.1016/j.ejpn.2017.04.959
132. Alake OM, Gupta C, Macken M. Case report of toddler with anti-n-methyl-daspartate receptor antibody encephalitis. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58:74-75. doi:10.1111/dmcn.12998
133. AlHakeem AS, Mekki MS, AlShahwan SM, Tabarki BM. Acute psychosis in children: do not miss immune-mediated causes. *Neurosciences (Riyadh).* 2016;21(3):252-255. doi:10.17712/nsj.2016.3.20150760
134. Bashiri FA, Al-Rasheed AA, Hassan SM, et al. Auto-immune anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis: three case reports. *Paediatr Int Child Health.* 2017;37(3):222-226. doi:10.1080/20469047.2016.1191852
135. Cordani R, Micalizzi C, Giacomini T, et al. Bortezomib-Responsive Refractory Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis. *Pediatr Neurol.* 2020;103:61-64.doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.09.004
136. Khojasteh O, Thomas E. FDG-PET enhanced white adipose tissue (WAT) in a 9 year old boy. *Intern Med J.* 2016;46:44. doi:10.1111/imj.13065

137. Goenka A, Jain V, Nariai H, Spiro A, Steinschneider M. Extended Clinical Spectrum of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Children: A Case Series. *Pediatr Neurol.*2017;72:51-55.doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.03.010
138. Hacohen Y, Wright S, Gadian J, et al. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antibodies encephalitis mimicking an autistic regression. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(10):1092-1094. doi:10.1111/dmcn.13169
139. Hallowell S, Tebedge E, Oates M, Hand E. Rituximab for Treatment of Refractory Anti-NMDA Receptor Encephalitis in a Pediatric Patient. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG.* 2017;22(2):118-123. doi:10.5863/1551-6776-22.2.118
140. Simmons ML, Perez KA. Bortezomib for treatment of anti-NMDA receptor encephalitis in a pediatric patient refractory to conventional therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2021;78(5):395-400. doi:10.1093/ajhp/zxaa415
141. Yeshokumar AK, Sun LR, Klein JL, Baranano KW, Pardo CA. Gait Disturbance as the Presenting Symptom in Young Children With Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Pediatrics.* 2016;138(3). doi:10.1542/peds.2016-0901
142. Yeum T-S, Lee J, Park S-Y, Joen Y, Kim B-N. Childhood Onset of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Without Teratoma Masquerading as a Psychotic Disorder. *Soach'ongsonyon chongsin uihak J child Adolesc psychiatry.* 2019;30(3):127-131. doi:10.5765/jkacap.180036
143. Ashida S, Tanaka E, Ogura S, Maezono K, Nagakane Y. Case of an anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis patient responding to cyclophosphamide with significant brain volume recovery. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2020;11(4):238-241. doi:10.1111/cen3.12598
144. Aulická Š, Horák O, Mrázová L, et al. Malignant catatonia due to anti-NMDA-receptor encephalitis in a 15-year-old girl: Case report and summary of current knowledge. *Neuropsychiatry (London).* 2016;6(4):136-141. doi:10.4172/Neuropsychiatry.1000132
145. Azevedo P, Monteiro F, Correia AP, Norton A, Moreira AM. Isolated psychiatric presentation of anti N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A case report. *Eur Psychiatry.* 2016;33:S524. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.01.1939

146. Buechner S, Florio I, Sixt GJ, Teatini F. A critical reflection on our first patient presenting with anti-nmethyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Neurol Int.* 2019;11(3):44-46. doi:10.4081/ni.2019.8253
147. Chang HS, Hu LY, Wen CH, Su N. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with isolated regressive behaviour: A case report. *Hong Kong J Emerg Med.* 2016;23(4):242-245. doi:10.1177/102490791602300407
148. Chua GT, Zhou D, Ho ACC, Chan SHS, Yu CY, Lau YL. A case report of complement C4B deficiency in a patient with steroid and IVIG-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *BMC Neurol.* 2020;20(1):339. doi:10.1186/s12883-020-01906-x
149. Ekinici F, Yildizdas D, Horoz OO, Yontem A, Gul Mert G. Pulmonary embolism complicated the course of anti-N-methyl-D aspartate receptor encephalitis in a pediatric intensive care unit setting: a case report. *Postgrad Med.* 2021;133(1):102-107. doi:10.1080/00325481.2020.1801031
150. Elango N, Chandramouleeswaran V, Ramakrishnan V, Gobinathan S. NMDA receptor Ab encephalitis presenting with acute psychosis - A case report. *Ann Indian Acad Neurol.* 2016;19(6):S60.
151. Hau L, Csabi G, Rozsai B, Stankovics J, Tenyi T, Hollody K. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and drug abuse - the probable role of molecular mimicry or the overstimulation of CB receptors in a 17-year-old adolescent - case report. *Neuropsychopharmacol Hungarica a Magy Pszichofarmakologiai Egyes lapja = Off J Hungarian Assoc Psychopharmacol.* 2016;18(3):162-164.
152. Hinkle CD, Porter JN, Waldron EJ, Klein H, Tranel D, Heffelfinger A. Neuropsychological characterization of three adolescent females with anti-NMDA receptor encephalitis in the acute, post-acute, and chronic phases: an inter-institutional case series. *Clin Neuropsychol.* 2017;31(1):268-288. doi:10.1080/13854046.2016.1191676
153. Huang Y, Wang Q, Zeng S, et al. Case Report: Overlapping Multiple Sclerosis With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Case Report and Review of Literature. *Front Immunol.* 2020;11:595417. doi:10.3389/fimmu.2020.595417
154. Kido T, Kobayashi C, Ohto T, Takahashi Y, Sumazaki R, Fukushima T. Combined therapy for anti-N-methyl d-aspartate receptor encephalitis. *Int J Pediatr.* 2017;5(9):5687-5691. doi:10.22038/ijp.2017.24465.2087

155. Koolwal A, Agrawal S, Koolwal G Das, Saxena K, Daral A. Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: Case Series of Psychiatric Presentations. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020;23(2):225-227. doi:10.4103/aian.AIAN_295_18
156. Lagarde S, Lepine A, Caietta E, et al. Cerebral 18FluoroDeoxy-Glucose Positron Emission Tomography in paediatric anti N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A case series. *Brain Dev.* 2016;38(5):461-470. doi:10.1016/j.braindev.2015.10.013
157. Lee L-H, Lu C-J. Long-term and Strong Immunotherapy to Treat Anti-N-Methyl- D-Aspartate Receptor Encephalitis with Refractory Status Epilepticus. *Acta Neurol Taiwan.* 2016;25(3):99-103.
158. Li R, Jiang L, Li X-J, Hong S-Q, Zhong M, Hu Y. Analysis and discussion of the rare complication of autoimmune encephalitis: Two case reports. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(27):e11202. doi:10.1097/MD.00000000000011202
159. Lin D, Kapuria M. Not all psychosias is purely psychiatric: A case of anti-nmdar encephalitis. *J Hosp Med.* 2018;13(4)
160. Luo J-J, Lv H, Sun W, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;8:74-77. doi:10.1016/j.msard.2016.05.002
161. Medina M, Cooper JJ. Refractory Catatonia Due to N-methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Responsive to Electroconvulsive Therapy: The Clinical Use of the Clock Drawing Test. *J ECT.* 2017;33(4):223-224. doi:10.1097/YCT.0000000000000436
162. Moss N, Petranovich CL, Parks L, Sherwood A. Two Case Reports of Neuropsychological Outcomes following Pediatric anti-N-methyl D-aspartate Receptor Autoimmune Encephalitis. *Dev Neuropsychol.* 2018;43(7):656-668. doi:10.1080/87565641.2018.1506456
163. Moura M, Silva-Dos-Santos A, Afonso J, Talina M. First-episode psychosis in a 15 year-old female with clinical presentation of anti-NMDA receptor encephalitis: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes.* 2016;9:374. doi:10.1186/s13104-016-2180-6

164. Moussa T, Afzal K, Cooper J, Rosenberger R, Gerstle K, Wagner-Weiner L. Pediatric anti-NMDA receptor encephalitis with catatonia: treatment with electroconvulsive therapy. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):8. doi:10.1186/s12969-019-0310-0
165. Mwizerwa L, Alvarez V, LLor J, et al. Behaviour change, depressed mood and catatonia: Acute transient psychotic disorder or autoimmune encephalitis? *Swiss Med Wkly*. 2017;147:6S.
166. Neerukonda N, Bliss M, Jafroodifar A, Leontieva L. Olanzapine and Lorazepam Used in the Symptomatic Management of Excited Catatonia Secondary to Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Cureus*. 2020;12(6):e8689. doi:10.7759/cureus.8689
167. Niyas VKM, Balasubramanian P, Thulaseedharan NK. Anti-NMDA receptor encephalitis. *QJM*. 2019;112(4):285-286. doi:10.1093/qjmed/hcz005
168. Pereira F, Pedrosa S, Martins H, Dias C. Anti-NMDA limbic encephalitis: A case of secondary epilepsy. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2016;28(2):S27. doi:10.1097/ANA.0000000000000287
169. Phillips GD, Jones GN, Callaghan M, DiFazio MP. Hemiataxia: A Novel Presentation of Anti-NMDA Receptor Antibody Mediated Encephalitis in an Adolescent. *Case Rep Psychiatry*. 2017;2017:1310465. doi:10.1155/2017/1310465
170. Reilly-Shapiro C, Fendrick S. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Case Study of Recovery Through Art. *J Pediatr Heal care Off Publ Natl Assoc Pediatr Nurse Assoc Pract*. 2016;30(1):78-83. doi:10.1016/j.pedhc.2015.04.013
171. Roberts C, McEachern M, Mounsey A. CSF studies which ultimately led to the possible diagnosis of anti-NMDAR encephalitis. *BMJ Case Rep*. 2020;13(5). doi:10.1136/bcr-2019-233489
172. Sharma P, Sagar R, Patra B, Saini L, Gulati S, Chakrabarty B. Psychotic symptoms in anti-N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: A case report and challenges. *Asian J Psychiatry*. 2016;22:135-137. doi:10.1016/j.ajp.2016.06.010

173. Shi Y. Serial EEG Monitoring in a Patient With Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Clin EEG Neurosci.* 2017;48(4):301-303. doi:10.1177/1550059416677398
174. Turnbull MT, Siegel JL, Becker TL, Stephens AJ, Lopez-Chiriboga AS, Freeman WD. Early Bortezomib Therapy for Refractory Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Front Neurol.* 2020;11:188. doi:10.3389/fneur.2020.00188
175. Vahabi Z, Etesam F, Zandifar A, Alizadeh F, Badrfam R. Anti N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: from psychosis to cognitive impairment. *Clin Case Reports.* Published online 2021. doi:10.1002/ccr3.3974
176. Ubod S, Bael V, Kimseng KJ. Anti- N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a 15 year old male. *Int J Rheum Dis.* 2016;19:63-64. doi:10.1111/1756-185X.12962
177. Zheng Y, Luo J, Jin H, Gao F, Hao H. Cerebrospinal fluid CD20 positive B-cell expansion in a case of anti-NMDAR encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2020;349:577365. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577365
178. Baheerathan A, Brownlee WJ, Chard DT, Shields K, Gregory R, Trip SA. Antecedent anti-NMDA receptor encephalitis in two patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;12:20-22. doi:10.1016/j.msard.2016.12.009
179. Chatterjee SS, Ghosal MK, Mitra S. Psychosis and catatonia as presenting features of anti-N-methyl-D-aspartate (anti-NMDA) receptor encephalitis. *Asian J Psychiatr.* 2017;27:112. doi:10.1016/j.ajp.2017.02.017
180. Fisher J, Ellingson C, Tolby N. Psychosis in the ED: A case of NMDA receptor antibody encephalitis. *Am J Emerg Med.* 2017;35(7):1035.e5-1035.e6. doi:10.1016/j.ajem.2017.02.016
181. Constantinides VC, Kasselimis DS, Paraskevas GP, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as isolated aphasia in an adult. *Neurocase.* 2018;24(4):188-194. doi:10.1080/13554794.2018.1524915
182. Hébert J, El-Sadi F, Maurice C, Wennberg RA, Tang-Wai DF. Adult-Onset Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor Encephalitis Presenting as a Non-Fluent Aphasia. *Can J Neurol Sci Le J Can des Sci Neurol.* 2018;45(2):248-251. doi:10.1017/cjn.2017.280

183. Hermans T, Santens P, Matton C, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: still unknown and underdiagnosed by physicians and especially by psychiatrists? *Acta Clin Belg.* 2018;73(5):364-367. doi:10.1080/17843286.2017.1392077
184. Jung K-O, Moon H-J. A case of NMDAR encephalitis treated in the third trimester - novel arterial spin labeling findings and a review of literature. *J Neuroimmunol.* 2020;343:577235. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577235
185. Kar N, Kumar MT, Barreto S. NMDAR antibody encephalitis and fluctuating catatonia. *Prog Neurol Psychiatry.* 2017;21(3):11-13. doi:10.1002/pnp.473
186. Kelly C, Loughrey CM. The role of B cell monotherapy in the treatment of auto-immune encephalitis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2018;57:iii47. doi:10.1093/rheumatology/key075.237
187. Keskin AO, Tanburoglu A, Idiman E, Ozturk V. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis during pregnancy: A case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(4):935-937. doi:10.1111/jog.13892
188. Kremm LA, Armstrong Q, Lawler MH. Poster 326 Paraneoplastic Ovarian Teratoma Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Case Report. *PM R.* 2016;8(9S):S267. doi:10.1016/j.pmrj.2016.07.496
189. Laurikainen H, Isotupa I, Nyman M, et al. Longitudinal brain morphology in anti-NMDA receptor encephalitis: a case report with controls. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):145. doi:10.1186/s12888-019-2141-4
190. Lazzarin SM, Vabanesi M, Cecchetti G, et al. Refractory anti-NMDAR encephalitis successfully treated with bortezomib and associated movements disorders controlled with tramadol: a case report with literature review. *J Neurol.* 2020;267(8):2462-2468. doi:10.1007/s00415-020-09988-w
191. Liao Z, Jiang X, Ni J. Anesthesia management of cesarean section in parturient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a case report. *J Anesth.* 2017;31(2):282-285. doi:10.1007/s00540-016-2304-0
192. Metzger A, Pisella L, Vighetto A, et al. Balint syndrome in anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2019;6(1):e532. doi:10.1212/NXI.0000000000000532

193. Mythri SV, Mathew V. Catatonic Syndrome in Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Indian J Psychol Med.* 2016;38(2):152-154. doi:10.4103/0253-7176.178812
194. Park DG, Kim T-J, Yoon JH. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as catatonia associated with pheochromocytoma. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;72:62-64. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.02.010
195. Patel S, DiSilvio BE, Zachariah J, Scott T, Dumont TL. Head over heart: A case of anti-NMDA receptor encephalitis complicated by asystolic cardiac arrest. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(9).
196. Ponte A, Brito A, Nóbrega C, Pinheiro S, Gama Marques J. Catatonia in anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis misdiagnosed as schizophrenia. *Acta Med Port.* 2019;32(13). doi:10.20344/amp.11077
197. Ponte A, Brito A, Nóbrega C, Pinheiro S, Gama Marques J. Catatonia in Anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Encephalitis Misdiagnosed as Schizophrenia. *Acta Med Port.* 2020;33(3):208-211. doi:10.20344/amp.11077
198. Reddy MSS, Thippeswamy H, Ganjekar S, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as postpartum psychosis-a clinical description and review. *Arch Womens Ment Health.* 2018;21(4):465-469. doi:10.1007/s00737-018-0816-3
199. Sabbula BR, Yemmanur S, Sanivarapu R, Kagolanu D, Shadab A. Finding the Cause of Psychosis: A Challenging Case of Anti-NMDAR Encephalitis. *Case Rep Med.*2020;2020:2074704. doi:10.1155/2020/2074704
200. Sandrine C-B, Jasmin S, Sonja B, et al. From psychiatric symptoms to a life-threatening disease: Two cases of NMDA-receptor-encephalitis. *Swiss Med Wkly.*2019;149:27S-28S.
201. Singh G, Prabhakar D. Neuropsychiatric Presentation of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis With Comorbid Sinus Venous Thrombosis. *Prim care companion CNS Disord.* 2016;18(6). doi:10.4088/PCC.16l01978
202. Schneider R, Brüne M, Tg B, Börnke C, Gold R, Juckel G. Early multidisciplinary intensive-care therapy can improve outcome of severe anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with extreme delta brush. *Transl Neurosci.* 2019;10(1):241-243. doi:10.1515/tnsci-2019-0039

203. Tsutsui K, Kanbayashi T, Takaki M, et al. N-Methyl-D-aspartate receptor antibody could be a cause of catatonic symptoms in psychiatric patients: Case reports and methods for detection. *Neuropsychiatr Dis Treat.*2017;13:339-345. doi:10.2147/NDT.S125800
204. Wang CC, Li DJ, Xia YQ, Liu K. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis that aggravates after acinetobacter baumannii pneumonia: A case report. *World J Clin cases.* 2017;5(9):368-372. doi:10.12998/wjcc.v5.i9.368
205. Wang H-Y, Li T, Li X-L, Zhang X-X, Yan Z-R, Xu Y. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis mimics neuroleptic malignant syndrome: case report and literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat.*2019;15:773-778. doi:10.2147/NDT.S195706
206. Xiao X, Gui S, Bai P, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis during pregnancy: A case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(4):768-774. doi:10.1111/jog.13262
207. Yang P, Li L, Xia S, et al. Effect of clozapine on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with psychiatric symptoms: A series of three cases. *Front Neurosci.* 2019;13(APR). doi:10.3389/fnins.2019.00315
208. Fujimori J, Nakashima I. Patient with relapsing anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis and a family history of Creutzfeldt–Jakob disease. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2016;7(3):288-290. doi:10.1111/cen3.12312
209. Han DY, Koehl LM, Patel A, Zhou Z, Phillips S, Kapoor S. Chronic Neuropsychological Sequelae in a Patient with Nontumorous Anti-NMDA-Receptor Encephalitis. *Case Rep Neurol Med.*2017;2017:5675732. doi:10.1155/2017/5675732
210. Jiménez-Zarazúa O, Martínez-Rivera MA, González-Carrillo PL, et al. Headache, Delirium or Encephalitis? A Case of Residual Mutism Secondary to Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Case Rep Neurol.* 2019;11(3):330-343. doi:10.1159/000504016
211. Kiani R, Lawden M., Eames P., Critchley P., Bhaumik S., Odedra, S., Gumber R. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism. *BJPsych Bulletin.*2015;39(1), 32–35. doi:10.1192/pb.bp.112.041954

212. Kim HW, Lamb C, Jamali S, Lopez Chiriboga AS. Mystery Case: Anti-NMDAR encephalitis with overlapping demyelinating syndrome. *Neurology*. 2020;94(17):e1866-e1869. doi:10.1212/WNL.00000000000009320
213. Khoodoruth MAS, Chut-Kai Khoodoruth WN, Alshawwaf MKM. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a young female with subclinical hypothyroidism associated with anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin antibodies: A case report. *SAGE open Med case reports*. 2020;8:2050313X20949780. doi:10.1177/2050313X20949780
214. Kurozumi A, Okada Y, Nishio K, Tanaka Y. Case of autoimmune polyendocrine syndrome type 3 complicated with anti-N-methyl-D-aspartic acid-receptor encephalitis. *J Diabetes Investig*. 2021;12(2):290-292. doi:10.1111/jdi.13341
215. Kurukumbi M, Shah TS, Castillo JA, Nayak RU, Madiraju J. New Onset British Accent, Acute Behavioral Changes, and Seizures: A Unique Presentation of NMDAR Encephalitis. *Case Rep Neurol Med*. 2019;2019:2961874. doi:10.1155/2019/2961874
216. Li X-Y, Shi Z-H, Guan Y-L, Ji Y. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor antibody encephalitis combined with syphilis: A case report. *World J Clin cases*. 2020;8(12):2603-2609. doi:10.12998/wjcc.v8.i12.2603
217. Li Y, Wang Q, Liu C, Wu Y. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis in a Patient with Alcoholism: A Rare Case Report. *Front psychiatry*. 2017;8:141. doi:10.3389/fpsyt.2017.00141
218. Milovac Z, Santini M, Vuk Pisk S, Caratan S, Grošić V, Filipčić I. Acute psychosis - Anti-NMDA receptor encephalitis phase. *Psychiatr Danub*. 2016;28(3):301-303.
219. Ng AC-H, Tripic M, Mirsattari SM. Teratoma-negative anti-NMDA receptor encephalitis presenting with a single generalized tonic-clonic seizure. *Epilepsy Behav case reports*. 2018;10:29-31. doi:10.1016/j.ebcr.2018.02.001
220. Oriaifo G. 133 Toxic Psychosis: Follow-up After One Year of Treatment. *CNS Spectr*. 2020;25(2):284. doi:10.1017/S1092852920000498
221. Patarata E, Bernardino V, Martins A, Pereira R, Loureiro C, Moraes-Fontes MF. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in HIV Infection. *Case Rep Neurol*. 2016;8(3):251-257. doi:10.1159/000453545

222. Ponte A, Gama Marques J, Carvalhão Gil L, Nobrega C, Pinheiro S, Brito A. Catatonic schizophrenia vs anti-NMDA receptor encephalitis-A video case report. *Eur Psychiatry*. 2016;33:S584. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.01.2168
223. Rashid H, Nguyen PT, Munoz R. She's not crazy: A case of anti-nmda receptor encephalitis. *J Gen Intern Med*. 2017;32(2):S591-S592.
224. Restrepo-Martínez M, Chacón-González J, Bayliss L, Ramírez-Bermúdez J, Fricchione GL, Espinola-Nadurille M. Delirious Mania as a Neuropsychiatric Presentation in Patients With Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis. *Psychosomatics*. 2020;61(1):64-69. doi:10.1016/j.psych.2019.03.002
225. Tay MRJ, Yeo T, Chen Z, Au WL, Tan K. Movement Disorders in an Adult Patient with anti-NMDAR Encephalitis After Herpes Simplex Encephalitis. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(3):460-462. doi:10.1002/mdc3.12426
226. Weaver M, Griffey RT. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis as an Unusual Cause of Altered Mental Status in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2016;51(2):136-139. doi:10.1016/j.jemermed.2016.05.003
227. Wölk T, Schargus M, Seidel G. [Isolated metamorphopsia and visual pseudohallucinations in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis]. *Ophthalmologe*. 2021;118(3):276-279. doi:10.1007/s00347-020-01120-7
228. Yang HK, Kim JH, Park YH, Park KS, Kim JS, Hwang J-M. Anti-NMDA-receptor optic neuritis in a patient with a history of encephalitis. *Can J Ophthalmol*. 2017;52(6):e216-e218. doi:10.1016/j.jcjo.2017.04.018
229. Zou X, Zhao W, Kong M, Liu Q, Luo L, Zhou G. Low-dose Rituximab in the treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with antibody superposition syndrome: a case report. *Acta Neurol Belg*. Published online March 2021. doi:10.1007/s13760-021-01636-y
230. Ibrahim G, Rajagopal V. Ovarian teratoma induced Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2019;59:32. doi:10.1111/ajo.13067

231. Lopimpisuth C, Thippawan P, Karnchanasorn R. NMDA Receptor Encephalitis with Concurrent Autoimmune Hypophysitis Presented with Acute Psychosis. *Kansas J Med.*2020;13:267-268. doi:10.17161/kjm.vol13.14764
232. Loughan AR, Allen A, Perna R, Malkin MG. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review and Neuropsychological Case Study. *Clin Neuropsychol.* 2016;30(1):150-163. doi:10.1080/13854046.2015.1132772
233. Palakkuzhiyil N, Uvais NA, Moideen S, Shihabudheen P. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia in a middle aged male. *Asian J Psychiatr.*2018;35:26-27. doi:10.1016/j.ajp.2018.04.034
234. Ma J, Zhang T, Jiang L. Japanese encephalitis can trigger anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol.* 2017;264(6):1127-1131. doi:10.1007/s00415-017-8501-4
235. Savage SA, Irani SR, Leite MI, Zeman AZ. NMDA receptor antibody encephalitis presenting as Transient Epileptic Amnesia. *J Neuroimmunol.*2019;327:41-43. doi:10.1016/j.jneuroim.2019.01.011
236. Sitterley KY, Von Kleist T, Bagert B. N-methyl-D-aspartate-receptor encephalopathy in a woman with anti-thyroid peroxidase antibodies and a parotid pleomorphic adenoma. *J Investig Med.* 2019;67(2):603. doi:10.1136/jim-2018-000974.637
237. Suleman S, Javed Q. NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) encephalitis in a patient with MS (multiple sclerosis): a rare and challenging case. *BMJ Case Rep.* 2018;2018. doi:10.1136/bcr-2017-222086
238. Hehar J, Otoupalova E, Grasso-Knight G. It's in the receptors: A rare cause of fever and psychosis. *Chest.* 2017;152(4):A361. doi:10.1016/j.chest.2017.08.387
239. Liu J, Yi H, Xu L, Li M, Wang X, Peng F-H. A case of anti-NMDA receptor encephalitis with ADEM-like clinical/MR findings. *Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2016;3(11):257-259. doi:10.20517/2347-8659.2016.28
240. Mugavin M, Mueller BH 2nd, Desai M, Golnik KC. Optic Neuropathy As the Initial Presenting Sign of N-methyl-d-aspartate (NMDA) Encephalitis. *Neuroophthalmology.* 2017;41(2):90-93. doi:10.1080/01658107.2016.1262431

241. Noble GP, Lancaster E. Anti-NMDAR encephalitis in a patient with Crohn disease receiving adalimumab. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2018;5(5). doi:10.1212/NXI.0000000000000476
242. Rong X, Xiong Z, Cao B, Chen J, Li M, Li Z. Case report of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a middle-aged woman with a long history of major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):320. doi:10.1186/s12888-017-1477-x
243. Ewida A, Laxton K, Lou A, Suryadevara N, Sanders A. An unusual late presentation of anti-NMDA receptor (NMDA-R) autoimmune encephalitis following herpes simplex virus (HSV) encephalitis. *Neurology*. 2019;92(15).
244. Gough J, Coebergh J, Chandra B, Tabet N, Nilforooshan R. A new era in psychiatry: ECT and/or plasmapheresis? a new case of anti-nmda antibodies with isolated psychiatric. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):e29. doi:10.1136/jnnp-2017-BNPA.64
245. Irvine E, Cheng D, Xiao D. Atypical presentation of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a 61-year-old Hispanic man. *BMJ Case Rep*. 2020;13(12). doi:10.1136/bcr-2020-238347
246. Ji T, Huang Z, Lian Y, Wang C, Zhang Q, Li J. A rare case of anti-LGI1 limbic encephalitis with concomitant positive NMDAR antibodies. *BMC Neurol*. 2020;20(1):336. doi:10.1186/s12883-020-01918-7
247. Jung Y, Park S, Son H-J, et al. Thyroid Autoantibody Positive Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Dement neurocognitive Disord*. 2016;15(1):24-27. doi:10.12779/dnd.2016.15.1.24
248. Marinova Z, Bausch-Becker N, Savaskan E. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in an older patient presenting with a rapid onset of delusions and amnesia. *BMJ Case Rep*. 2019;12(4). doi:10.1136/bcr-2018-228512
249. Shin Y-W, Lee S-T, Park K-I, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756285617722347. doi:10.1177/1756285617722347.
250. Chefdeville A, Treilleux I, Mayeur M-E, et al. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Acta Neuropathol Commun*. 2019;7(1):38. doi:10.1186/s40478-019-0693-7.

251. Zhao X, Li J, Zhu Q, et al. HLA-A and HLA-DRB1 may play a unique role in ovarian teratoma-associated anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):107. Published 2020 Nov 7. doi:10.1186/s12958-020-00661-5
252. Leypoldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology*. 2013;81(18):1637-1639. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a9f531.
253. Lejoste F, Thomas L, Picard G, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(5):e280. Published 2016 Aug 29. doi:10.1212/NXI.0000000000000280
254. Veerman SR, Schulte PF, de Haan L. The glutamate hypothesis: a pathogenic pathway from which pharmacological interventions have emerged. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(4-5):121-130. doi:10.1055/s-0034-1383657
255. Castle D, Wessely S, Der G, Murray RM. The incidence of operationally defined schizophrenia in Camberwell, 1965-84. *Br J Psychiatry*. 1991;159:790-794. doi:10.1192/bjp.159.6.790

PRZESZCZEPY MIKROBIOTY W LECZENIU ZABURZEŃ ZE SPEKTRUM AUTYZMU

Marcin Rojek

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

Abstrakt:

W ostatnich latach można zaobserwować wzrost zainteresowania oraz rosnącą liczbę publikacji dotyczących zaburzeń mikrobioty jelit w kontekście zdrowia psychicznego oraz prób jej przeszczepu. Metoda ta polega na wprowadzeniu bakterii jelitowych wyizolowanych z kału zdrowego dawcy do przewodu pokarmowego (na przykład na drodze kolonoskopii) osoby podejmującej terapię. Podejmuje się między innymi próby zastosowania tej terapii w łagodzeniu objawów ze spektrum autyzmu. Przeszczepy mikroflory jelitowej w kontekście tych zaburzeń są o tyle istotne, jako że same zaburzenia często warunkują mało zróżnicowane odżywianie mogące być przyczyną do zaburzeń w składzie mikroflory, a te mogą oddziaływać negatywnie na samopoczucie i zachowanie pacjenta w dodatnim sprzężeniu zwrotnym. Proponowane mechanizmy tłumaczące wpływ mikrobioty na zachowanie obejmują model osi mózgowo-jelitowej. Dotychczas przeprowadzone badania i metaanalizy sugerują duży potencjał przeszczepów kału jako elementu leczenia osób ze spektrum autyzmu.

Słowa kluczowe: autyzm, mikrobiota, przeszczep kału

Abstract:

In recent years, there has been an increase in interest and a growing number of publications on disorders of the intestinal microbiota in the context of mental health and its transplantation attempts. This method involves introducing intestinal bacteria isolated from the faeces of a healthy donor into the gastrointestinal tract (for example by colonoscopy) of the person undertaking the therapy. Among other things, there are attempts to use this therapy to alleviate symptoms from the autism spectrum. Intestinal microflora transplants in the context of these disorders are important as the disorders themselves often determine poorly diversified nutrition, which

may cause disturbances in the composition of the microflora, and these may have a negative impact on the patient's well-being and behavior in positive feedback. The proposed mechanisms to explain the influence of microbiota on behavior include a model of the gut-brain axis. The research and meta-analysis carried out so far suggest a great potential for fecal transplantation as part of the treatment of people on the autism spectrum.

Keywords: autism, mikrobiota, fecal microbiota transplant

1. WSTĘP

Na mikrobiotę jelit składa się około kilogram masy bakteryjnej oraz grzybiczej, a udział genów bakteryjnych przewyższa udział genów ludzkich w stosunku 150:1 [1]. Nasza wiedza dotycząca wpływu składu gatunkowego mikrobioty na zdrowie i funkcjonowanie pacjentów uległa znacznemu poszerzeniu w ciągu ostatnich lat [2]. Na mikrobiotę jelit normalnie składają się bakterie z czterech głównych typów: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* i *Proteobacteria*, a zaburzenia w ich proporcjach mogą warunkować objawy chorobowe [3]. Poznana dotychczasowo rola mikrobioty jelit w funkcjonowaniu organizmu obejmuje między innymi procesy trawienia i wchłaniania pokarmu, metabolizmu oraz kształtowaniu odporności organizmu człowieka. Wpływ mikrobioty na funkcjonowanie organizmu uwidacznia się szczególnie w przypadku jej nieprawidłowości wywołanych zakażeniami, przyjmowanymi lekami lub stylem życia. Do zaburzenia mikrobioty, nazywanego dysbiozą przyczyniają się między innymi takie czynniki jak alkoholizm, przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, silny i długotrwały stres czy żywienie niadekwatne do zapotrzebowania organizmu. Stan dysbiozy jest tradycyjnie kojarzony z objawami takimi jak wzdęcia, biegunki i zaparcia, jednakże w ostatnich latach sugeruje się o wiele szerszy wpływ mikrobioty na funkcjonowanie organizmu, obejmujący również aspekty takie jak odporność, otyłość, zachowanie, czy samopoczucie [3,4]. Zaburzenia ze spektrum autyzmu obejmują szereg cech behawioralnych charakterystycznych dla osób nimi objętych, takich jak zaburzenie przywiązania, zubożone relacje z rówieśnikami, znacząco obniżona wokalizacja, nietypowa eksploracja przedmiotów oraz zachowania powtarzalne [5]. Istotnymi z punktu widzenia tej pracy są zaburzenia odżywiania oraz dolegliwości gastrologiczne, dotyczące w ciągu życia nawet 46.5% osób z spektrum autyzmu [6]. Zaburzeniom ze spektrum autyzmu towarzyszy często wysoka selektywność w doborze pokarmów, monotonność oraz silne skłonności lub awersję do przyjmowania posiłków o określonej konsystencji

[7,8]. Do najczęstszych dolegliwości żołądkowo-jelitowych należą zaparcia, biegunki oraz refluks żołądkowo-przełykowy [9].

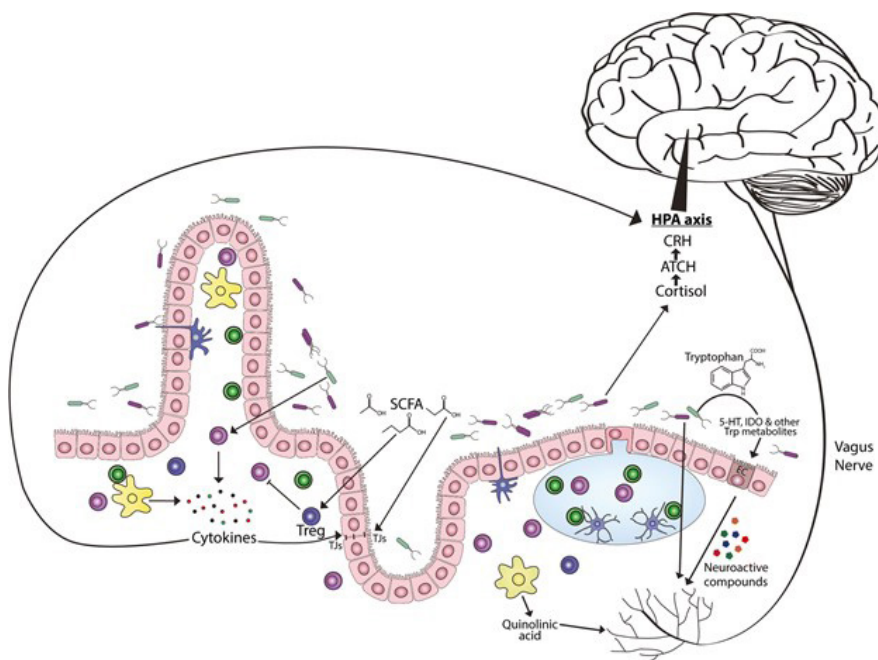
2. PRZESZCZEPY KAŁU

Przeszczepy kału (ang. *FMT, Fecal Microbiota Transplantation*) są najstarszą znaną historycznie metodą przeszczepu mikrobioty jelit, a najstarsze zarejestrowane przypadki zastosowania jej pochodzą z Chin, z IV wieku [10]. Procedura zyskała zainteresowanie w oczach współczesnej medycyny dopiero w 1958 roku gdy zastosowano ją w leczeniu rzekomobłoniastego zapalenia jelit [11]. Ze względu na fakt, że FTM jest stosunkowo nową, i do tej pory mało popularną procedurą, nie istnieją jeszcze jednoznacznie sformalizowane standardy jej stosowania, jednakże wśród istniejących prac, występują podobieństwa dotyczące selekcji dawców, preparacji materiału oraz podania go pacjentowi [12]. Selekcja obejmuje wykluczenie spośród ich grona spoza zakresu wiekowego 18-70 lat osób otyłych, przyjmujących narkotyki, lub posiadające historię antybiotykoterapii, chorujących na cukrzycę, wirusowe zapalenie wątroby typu A, B i C, kiłę, dolegliwości ze strony układu pokarmowego, będących nosicielami pasożytów, cierpiących na chroniczne zmęczenie i inne dolegliwości które jak w przypadku pasożytów mogłyby ulec transmisji lub w inny sposób zaszkodzić biorcy [12, 2]. Do niedawna selekcja pozytywna, promowała jako dawców osoby spokrewnione z biorcą, jednakże niedawne badania sugerują brak istotnego związku pomiędzy stopniem spokrewnienia, a efektywnością procedury. Istotna natomiast wydaje się być zgodność płci dawcy i biorcy, jako że nowe badania sugerują różnicę w mikrobiotach w zależności od niej [12]. Preparacja materiału obejmuje pobranie około 50g stolca i rozproszenie go przy pomocy sterylnej blendera w 250-300 ml cieczy (typowo wodzie, mleku, buforze lub roztworze soli fizjologicznej nieposiadającym bakteriostatycznych właściwości) celem utworzenia zawiesiny. Możliwe jest także wykorzystanie uprzednio przygotowanych, zamrożonych i przechowywanych w temperaturze -80°C próbek kału. Może okazać się to szczególnie istotne w stosowaniu procedury, gdy świeże próbki od odpowiedniego dawcy są trudno dostępne. Zawiesina po odstawieniu na 5 minut jest oczyszczana przy pomocy strzykawki z filtrem. Filtrat może być użyty natychmiast po wytworzeniu lub przechowywany w odpowiednich warunkach do 30 dni. Przygotowanie pacjenta do przyjęcia przeszczepu może obejmować wcześniejszą antybiotykoterapię mającą na celu uprzednie wyjałowienie przewodu pokarmowego i lepsze przyjęcie transferu mikrobioty. Administracja zawiesiny może się odbywać

na kilka różnych sposobów, jednakże sugeruje się, że najlepszym sposobem jest podanie jej kolonoskopowo, ponieważ ogranicza to ryzyko szybkiego wydalania podanego materiału jak może mieć to miejsce w przypadku lewatywy. Do innych sposobów aplikacji przeszczepu należy podanie doustne lub nosowo-żołądkowe, jednak w drugim przypadku istnieją doniesienia o komplikacjach związanych z obecnością licznych szczepów bakterii chorobotwórczych w drogach oddechowych i górnych odcinkach układu pokarmowego [12].

3. ROLA MIKROBIOTY W KSZTAŁTOWANIU ZABURZEŃ ZE SPEKTRUM AUTYZMU

Istnieje kilka proponowanych teorii tłumaczących związek mikrobioty jelitowej z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, jednak nasz obecny stan wiedzy każe sądzić, że nie posiadamy pełnych informacji o możliwych mechanizmach tej relacji, nawet jeśli obserwowane są zależności z niej wynikające [14]. Wpływ mikrobioty na zachowanie tłumaczy się obecnie za pomocą modelu osi jelito-mózgowej (ang. *MGB-axis*, *microbiota-gut-brain axis*) mającej stanowić układ wzajemnych oddziaływań między oboma układami [15].



Rycina 1. Proponowane mechanizmy wzajemnych oddziaływań na osi mózg-jelita obejmują SCFA oraz inne metabolity bakteryjne..The Gut Microbiota and Dysbiosis in Autism Spectrum Disorders[16]

SCFA (ang. *Short chain fatty acids*, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe) są brane pod uwagę jako kluczowe w mechanizmie oddziaływań jelita-mózg. SCFA to niskocząsteczkowe kwasy karboksylowe, posiadające silne właściwości hydrofilowe powstające między innymi w wyniku metabolizmu przeprowadzanego przez organizmy wchodzące w skład mikrobioty. Należą do nich między innymi kwasy masłowy, propionowy oraz octowy. Ich obecność w układzie pokarmowym wynika z aktywności mikrobioty, a ich zwiększone powstawanie w jelitach w przypadku diety bogatej w błonnik wiązane jest z zmniejszonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego, obniżonymi szansami na rozwinięcie otyłości i insulinooporności [17, 18]. U osób ze spektrum autyzmu w porównaniu z osobami neurotypowymi, częściej obserwuje się zwiększone lub zmniejszone poziomy kwasu masłowego. Choć bezpośredni wpływ na butanianów na patofizjologię osób autystycznych nie został zbadany, to znany jest wpływ ich zwiększonego stężenia na wywoływanie stresu oksydacyjnego, który obserwuje się wśród wielu pacjentów ze spektrum [19]. Na podstawie badań na modelach zwierzęcych sugerowany jest również wpływ SCFA na integralność bariery krew-mózg oraz przenikalność metabolitów bakteryjnych do układu krążenia. Jest to istotna zależność, w innym modelu tłumaczącym mechanizm oddziaływań MGB, uwzględniającego rolę czynników stanu zapalnego [22]. Tryptofan (kwas2-amino-3-indolopropanowy) jest egzogennym aminokwasem aromatycznym będącym jednocześnie prekursorem serotoniny (5-hydroksytryptaminy) pełniącej istotne funkcje w OUN (głównie w jelitowym układzie nerwowym, gdzie serotonina odpowiada za zwiększenie perystaltyki jelit) [22]. Dotychczasowe badania wskazują deficyt serotoniny jako jeden z istotnych czynników wywołujących depresję oraz bezsenności. Z tego powodu leki, z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny znalazły zastosowanie w leczeniu depresji [22]. Szacuje się, że aż 95% z całej puli serotoniny syntetyzowane jest w jelitach [22]. W badanych na myszach wykazano silną korelację pomiędzy obecnością bakterii *Firmicutes*, a poziomem serotoniny w jelicie grubym [22]. Rola mikrobioty w utrzymaniu odpowiednich poziomów serotoniny rozpatrywana jest przede wszystkim w kontekście gatunków bakterii odpowiedzialnych za degradację tryptofanu, zmniejszających tym samym jej dostępność na potrzeby syntezy serotoniny [14]. U osób ze spektrum autyzmu obserwuje się podwyższone poziomy serotoniny, co wiązane jest u nich z zaburzeniami cyklu snu oraz wzmożonymi zachowaniami agresywnymi [23]. Nowe badania sugerują również wpływ wzmocnionej odpowiedzi immunologicznej u dzieci ze spektrum na kształtowanie mikrobioty jelit. Znany jest pogarszający wpływ stanu zapalnego

na mikrobiotę prowadzący nawet do dysbiozy, jak i również zdolność samej mikrobioty do wywoływania go. Jest to o tyle istotne, że wśród osób ze spektrum częsty jest stan zapalny jelit, i wiąże się go z intensywnością zachowań atypowych [14, 16]. Nerw błędny (łac. *n. vagus*) znany również jako nerw dziesiąty jest największym nerwem układu przywspółczulnego, jest również najdłuższym nerwem czaszkowym, rozciągając się od głowy do jamy brzusznej. Swoją nazwę zawdzięcza długiemu i różnorodnemu przebiegowi, choć dawniej ze względu na zakres unerwienia nazywano go nerwem płucno-żołądkowym. Jego rola w osi mózg-jelita wynika, z zakresu unerwienia przywspółczulnego w skład, którego wchodzi wszystkie trzewia klatki piersiowej i jamy brzusznej. Dotychczas wykazano między innymi wpływ serotoniny i GABA (ang. *gamma-aminobutyric acid*, kwas aminomasłowy) na stymulację nerwu błędnego [13]. Jako, że serotonina wchodzi w skład neuroprzekaźników, których stężenie jest pośrednio uzależnione od mikrobioty, sugeruje się, tą zależność jako jeden z mechanizmów modelu oddziaływania osi mózgowo-jelitowej.

4. ŹRÓDŁA DYSBIOZY U OSÓB ZE SPEKTRUM AUTYZMU

Do czynników wpływających na kształtowanie się zaburzeń mikrobioty należą między innymi poród przez cesarskie cięcie jak i wczesne stosowanie antybiotykoterapii u dziecka, lub nawet stosowanie jej przez matkę w czasie ciąży [24]. Panują spekulacje dotyczącą pierwszego momentu, w którym układ pokarmowy jest zasiedlony przez bakterie symbiotyczne. Do niedawna panował konsensus dotyczący sterylności układu pokarmowego płodu, jednakże niedawne odkrycia potencjalnie podważają przekonanie o sterylności wód płodowych, co jest o tyle rewolucyjne, że dotychczasowe podejście sugerowało, że obecność bakterii każdorazowo niesie za sobą ryzyko zakażenia i potencjalne niebezpieczeństwo dla płodu [24]. Badania na tym polu są na razie jednak nieliczne i nadzwyczaj problematyczne z racji na problemy natury etycznej dotyczące badań mikrobioty u zdrowych płodów. Do najwcześniejszych i dobrze poznanych wydarzeń sprzyjających kolonizacji należy sam moment porodu i przejście dziecka drogami rodnymi, które w momencie akcji porodowej pełnią rolę rezerwuaru dla bakterii kolonizujących następnie układ pokarmowy rodzącego się dziecka. W pierwszych miesiącach życia, wysoce istotne dla prawidłowego rozwoju mikrobioty jest karmienie piersią, gdyż wraz z mlekiem matki pierwsze szczepy *Bifidobacterium* oraz *Lactobacillus* otrzymują substancje umożliwiające im przetrwanie i namnażanie. W mleku znajdują się także oligosacharydy pełniące funkcje prebiotyków, czyli substancji wpływającej

pozytywnie na rozwój i utrzymanie mikrobioty jelit [25]. Metaanaliza z 2017 wykazała, że osoby posiadające zaburzenia ze spektrum autyzmu, miały mniejszą szansę na bycie karmionym piersią niż ich neurotypowi rówieśnicy [27]. W późniejszych etapach życia bezpośredni wpływ na mikrobiotę ma dieta dziecka. Do najistotniejszych zagadnień na tym polu ma udział prebiotyków takich jak błonnik rozpuszczalny i nierozpuszczalny oraz podaż kaloryczna. Osoby ze spektrum autyzmu mają skłonności do monotonnego odżywiania, co może być potencjalnie czynnikiem wpływającym niekorzystnie na mikrobiotę na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego, gdy przyjmowanie mało zróżnicowanego pokarmu pogłębia pośrednio skłonność do przyjmowania go wielokrotnie.

Zaburzenia ilościowe bakterii mikrobioty dla autyzmu i depresji	
Zaburzenie	Stan mikrobioty
Autyzm	Zaburzenie proporcji <i>Bacteroides/Firmicutes</i> Zwiększona liczebność bakterii z grup <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Ruminococcus</i> oraz <i>Alcaligenaceae</i>
Depresja	Zwiększona liczebność bakterii z rodzaju <i>Alistipes</i> Negatywna korelacja pomiędzy brakiem obecności <i>Faecalibacterium</i> , a dotkliwością choroby

Rycina 2. Zaburzenia ilościowe głównych typów bakterii mikrobioty dla autyzmu i depresji. Na podstawie "Gut microbiota in autism and mood disorders" [28]

5. DOTYCHCZASOWE REZULTATY PROCEDURY PRZESZCZEPU KAŁU W LECZENIU OBJAWÓW ZABURZEŃ ZE SPEKTRUM AUTYZMU

Mimo, że dotychczas przeprowadzono stosunkowo niewiele badań, obejmujących przeszczep mikrobioty u pacjentów ze spektrum autyzmu, to dotychczasowe rezultaty obejmujące redukcję typowych dla spektrum objawów takich jak deficyt umiejętności społecznych, nadpobudliwość, drażliwość czy sterotypii wydają się być podstawą do dalszych badań [30, 31]. Odnotowano również redukcję dolegliwości związanych z układem pokarmowym obejmujących bóle żołądkowe, dyspesje, zaparcia i rozwolnienia [30]. Dodatkowo, wykazano, że przeszczep mikrobioty skutecznie wpłynął na różnorodność

gatunkową mikrobioty, oraz odnotowano utrzymanie się tego efektu dwa lata po procedurze [30, 32].

6. POTENCJAŁ I PRZYSZŁOŚĆ FMT

W ciągu ostatnich lat rośnie ilość prób leczenia objawów zaburzeń ze spektrum autyzmu przy pomocy przeszczepów mikrobioty jelitowej oraz prebiotyków, jak i analizy mechanizmów osi mózgowo-jelitowej na modelach zwierzęcych. Prace przeglądowe sugerują wpływ, a zarazem duży potencjał przeszczepów mikrobioty jako wsparcia dla terapii osób autystycznych. Istotnym jest jednak odnotowanie faktu, że dotychczas przeprowadzone testy dotyczyły ograniczonych grup badawczych, a czas trwania przeprowadzanych badań nie przekraczał na ogół roku [29]. Mimo to zagadnienie przeszczepu mikrobioty w tym kontekście pozostaje ciągle obszarem wymagającym dalszych i pogłębionych badań, a przyszłe prace prawdopodobnie będą miały charakter interdyscyplinarny i obejmowały zagadnienia z zakresu genetyki, mikrobiologii, neurologii oraz psychiatrii.

REFERENCJE

1. Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., ... & Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*, 464(7285), 59-65.
2. Li, J., Jia, H., Cai, X., Zhong, H., Feng, Q., Sunagawa, S., Arumugam, M., Kultima, J. R., Prifti, E., Nielsen, T., Juncker, A. S., Manichanh, C., Chen, B., Zhang, W., Levenez, F., Wang, J., Xu, X., Xiao, L., Liang, S., Zhang, D., ... MetaHIT Consortium (2014). An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature biotechnology*, 32(8), 834-841.
3. Gałęcka, M., Basińska, A. M., & Bartnicka, A. (2018). Znaczenie mikrobioty jelitowej w kształtowaniu zdrowia człowieka—implikacje w praktyce lekarza rodzinnego. In *Forum Medycyny Rodzinnej* (Vol. 12, No. 2, pp. 50-59).

4. Skonieczna-Żydecka, K., Łoniewski, I., Maciejewska, D., & Marlicz, W. (2017). Mikrobiota jelitowa i składniki pokarmowe jako determinanty funkcji układu nerwowego. Część I. Mikrobiota przewodu pokarmowego. *Aktualności Neurologiczne*, 17(4).
5. Rynkiewicz, A., & Kulik, M. (2013). Wystandaryzowane, interaktywne narzędzia do diagnozy zaburzeń ze spektrum autyzmu a nowe kryteria diagnostyczne DSM-5. *Psychiatria*, 10(2), 41-48.
6. Chandler, S., Carcani-Rathwell, I., Charman, T., Pickles, A., Loucas, T., Meldrum, D., ... & Baird, G. (2013). Parent-reported gastro-intestinal symptoms in children with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 43(12), 2737-2747.
7. Diolordi, L., del Balzo, V., Bernabei, P., Vitiello, V., & Donini, L. M. (2014). Eating habits and dietary patterns in children with autism. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 19(3), 295-301.
8. Siddiqi, S., Urooj, A., & D'Souza, M. J. (2019). Dietary patterns and anthropometric measures of Indian children with autism Spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 49(4), 1586-1598.
9. Madra, M., Ringel, R., & Margolis, K. G. (2021). Gastrointestinal issues and autism spectrum disorder. *Psychiatric Clinics*, 44(1), 69-81.
10. Eiseman, B., Silen, W., Bascom, G. S., & Kauvar, A. J. (1958). Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 44(5), 854-859. 11 Eiseman B, Silen W, Bascom G.S, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854 - 9
11. Brown, W. R. (2014). Fecal microbiota transplantation in treating *Clostridium difficile* infection. *Journal of digestive diseases*, 15(8), 405-408.
12. Antushevich, H. (2020). Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clinica Chimica Acta*, 503, 90-98.
13. Zyss, T. (2010). Stymulacja nerwu błędnego w terapii depresji-opis metody i kilka krytycznych uwag. *Psychiatr. Pol*, 44, 71-88.
14. Hughes, H. K., Rose, D., & Ashwood, P. (2018). The gut microbiota and dysbiosis in autism spectrum disorders. *Current neurology and neuroscience reports*, 18(11), 1-15.

15. Wang, Y., & Kasper, L. H. (2014). The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, behavior, and immunity*, 38, 1-12.
16. Frye, R. E. (2018). Social skills deficits in autism spectrum disorder: Potential biological origins and progress in developing therapeutic agents. *CNS drugs*, 32(8), 713-734.
17. Wong, J. M., De Souza, R., Kendall, C. W., Emam, A., & Jenkins, D. J. (2006). Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *Journal of clinical gastroenterology*, 40(3), 235-243.
18. McNabney, S. M., & Henagan, T. M. (2017). Short chain fatty acids in the colon and peripheral tissues: a focus on butyrate, colon cancer, obesity and insulin resistance. *Nutrients*, 9(12), 1348.
19. Roussin, L., Prince, N., Perez-Pardo, P., Kraneveld, A. D., Rabot, S., & Naudon, L. (2020). Role of the gut microbiota in the pathophysiology of autism spectrum disorder: clinical and preclinical evidence. *Microorganisms*, 8(9), 1369.
20. Perez, E., Lee, C. H., & Petrof, E. O. (2016). A practical method for preparation of fecal microbiota transplantation. In *Clostridium difficile* (pp. 259-267). Humana Press, New York, NY.
21. Stępień, A., Walecka-Kapica, E., Błońska, A., & Klupińska, G. (2014). Rola tryptofanu i serotoniny w patogenezie i leczeniu zespołu jelita nadwrażliwego. *Folia Medica Lodziensia*, 41(2), 139-154.
22. Golubeva, A. V., Joyce, S. A., Moloney, G., Burokas, A., Sherwin, E., Arbolea, S., ... & Cryan, J. F. (2017). Microbiota-related changes in bile acid & tryptophan metabolism are associated with gastrointestinal dysfunction in a mouse model of autism. *EBioMedicine*, 24, 166-178.
23. Takumi, T., Tamada, K., Hatanaka, F., Nakai, N., & Bolton, P. F. (2020). Behavioral neuroscience of autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 110, 60-76.
24. Rodríguez, J. M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R. P., Kober, O. I., Juge, N., ... & Collado, M. C. (2015). The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial ecology in health and disease*, 26(1), 26050.

25. Bartnicka, A., Gałęcka, M., & Mazela, J. (2016). Wpływ czynników prenatalnych i postnatalnych na mikrobiotę jelitową noworodków. *Stand Med. Pediatr*, 13, 165-172.
26. Bourlioux, P. (2013, October). Current view on gut microbiota. In *Annales pharmaceutiques francaises* (Vol. 72, No. 1, pp. 15-21).
27. Tseng, P. T., Chen, Y. W., Stubbs, B., Carvalho, A. F., Whiteley, P., Tang, C. H., ... & Lin, P. Y. (2019). Maternal breastfeeding and autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Nutritional neuroscience*, 22(5), 354-362.
28. Mangiola, F., Ianiro, G., Franceschi, F., Fagiuoli, S., Gasbarrini, G., & Gasbarrini, A. (2016). Gut microbiota in autism and mood disorders. *World journal of gastroenterology*, 22(1), 361.
29. Yang, J., Fu, X., Liao, X., & Li, Y. (2020). Effects of gut microbial-based treatments on gut microbiota, behavioral symptoms, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: a systematic review. *Psychiatry Research*, 113471.
30. Kang, D. W., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., ... & Krajmalnik-Brown, R. (2017). Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*, 5(1), 1-16.
31. Tan, Q., Orsso, C. E., Deehan, E. C., Kung, J. Y., Tun, H. M., Wine, E., ... & Haqq, A. M. (2021). Probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation in the treatment of behavioral symptoms of autism spectrum disorder: a systematic review. *Autism Research*.
32. Kang, D. W., Adams, J. B., Coleman, D. M., Pollard, E. L., Maldonado, J., McDonough-Means, S., ... & Krajmalnik-Brown, R. (2019). Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific reports*, 9(1), 1-9.

ZASTOSOWANIE PSYLOCYBINY W LECZENIU DEPRESJI

Karolina Kamińska

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Psychiatrii i Psychoterapii w Katowicach,
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt:

Depresja dotyczy 350 mln osób na świecie, a według prognoz WHO za 10 lat będzie najczęściej występującą globalnie chorobą. Obecnie jej wiodącą farmakoterapię stanowią leki z grupy SSRI (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny). Jednak nie zawsze one pomagają sprawiając, że leczenie depresji jest często długie i nieskuteczne. W związku z tym poszukuje się innych substancji o efektywnych działaniach przeciwdepresyjnych. Szansą mogą okazać się psychodeliki, które dzięki silnym właściwościom agonistycznym do receptora serotoninergicznego zwiększają poziom serotoniny w mózgu odpowiedzialnej za nastrój i zachowania. Psylocybina jest substancją pochodzenia naturalnego obecną w grzybach z gatunku *Psilocybe* i należąca do klasycznych psychodelików. Jej działanie, polega na modyfikacji percepcji otaczającego świata, uczucia jedności z nim, intensyfikacji doznawanych uczuć i wystąpieniu synestezji, tworząc w mózgu połączenia, które normalnie nie występują. Okazało się, że dzięki temu ma ona działanie przeciwdepresyjne, co wykazały liczne badania kliniczne. Mimo tego, że dowiedziono że jest ona substancją o niskiej toksyczności i niewywołującą uzależnienia fizjologicznego to stosowanie psylocybiny jest nielegalne w wielu krajach. W Polsce jest ona klasyfikowana w grupie I-P, a więc jako środek odurzający bez zastosowania medycznego o dużym potencjale nadużywania, przez co nie może być ona stosowana w lecznictwie. Obecnie stara się zwracać uwagę na ten problem, a coraz nowsze badania wykazują niezwykle potencjał psylocybiny, szczególnie w depresji lekoopornej i dużej, co mogłoby być dużą szansą na wyleczenie dla wielu osób na całym świecie.

Słowa kluczowe: psylocybina, psychodeliki, depresja lekooporna, duża depresja

Abstract:

Depression affects 350 million people worldwide, and according to WHO it will be the most common disease globally in 10 years. Currently, its leading pharmacotherapy are SSRI drugs (selective serotonin reuptake inhibitors). However, they do not always help, making treatment for depression long and ineffective. Therefore, other substances with effective antidepressant effects are sought. Psychedelics might be the solution. Thanks to their strong agonist properties to the serotonergic receptor, they increase the level of serotonin in the brain responsible for mood and behavior. Psilocybin, which belongs to the classic psychedelics, is a naturally derived substance found in *Psilocybe* mushrooms. It works by modifying the perception of the

surrounding world, the feeling of unity with it, the intensification of experienced feelings and the occurrence of synesthesia, creating connections in the brain that do not normally occur. It turned out that because of this, it has an antidepressant effect, as shown by numerous clinical studies. Even though it has been proven to be a low-toxicity and non-addictive substance, the use of psilocybin is illegal in many countries. In Poland, it is classified in the group I-P, so as a narcotic drug without medical use, with a high potential for abuse, and therefore it cannot be used in medicine. A lot of people nowadays try to pay attention to this problem, and more and more recent studies show the remarkable potential of psilocybin, especially in drug-resistant and major depression. It could be a great chance of recovery for many people around the world.

Keywords: psilocybin, psychedelics, drug-resistant depression, major depression

1. WSTĘP I RYS HISTORYCZNY

Historia skutecznej farmakoterapii zaburzeń psychicznych to ostatnie kilkadziesiąt lat. Wcześniej pacjentom z objawami lękowymi lub depresyjnymi podawano najczęściej substancje mające po prostu pozbawić ich przytomności. Były to głównie działające silnie uzależniająco opioidy (głównie morfina), a później także działający mocno nasennie chloral oraz bromek sodu, który okazał się toksyczny [1]. Dopiero w latach 50. powstał pierwszy lek działający na objawy lękowe - meprobamat [2]. Mniej więcej w tym samym czasie francuski chirurg Henri Laborit odkrył, że chloropromazyna pomaga osobom chorym na schizofrenię, co było niezwykłą nadzieją dla do tej pory pogłębionych w swoim świecie pacjentów. Była to także rewolucja w psychiatrii, która będąc w tym czasie pod mocnym wpływem psychoanalizy, była raczej przeciwko nowościom farmakologicznym, doszukując się istoty problemów psychicznych w problemach z dzieciństwa [3]. Kilka lat później szwajcarski psychiatra Roland Kuhn odrzucił psychoanalityczne wyjaśnienie etiologii depresji i postanowił poszukać na nią leku. Zaczął on podawać swoim pacjentom mającym depresję substancję G 22355, która po kilku dniach spowodowała redukcję objawów depresyjnych. Jednak nie spotkało się to z większym zainteresowaniem firm farmaceutycznych, które wołały opatentować kolejny lek przeciwpsychotyczny. Substancja ta została wprowadzona na rynek dopiero gdy Roland Kuhn podał ją żonie wpływowego biznesmena Roberta Boehringera, której pomogła ona poradzić sobie z depresją. Była to imipramina - pierwszy lek z grupy leków trójpierścieniowych (TLPD), a przy okazji pierwszy lek przeciwdepresyjny na świecie [4]. Dzięki tym przełomowym lekom w latach 60-tych XX wieku psychiatria miała wreszcie skuteczne narzędzie do pomagania swoim pacjentom. Także w latach 60-tych w Stanach Zjednoczonych miał miejsce największy

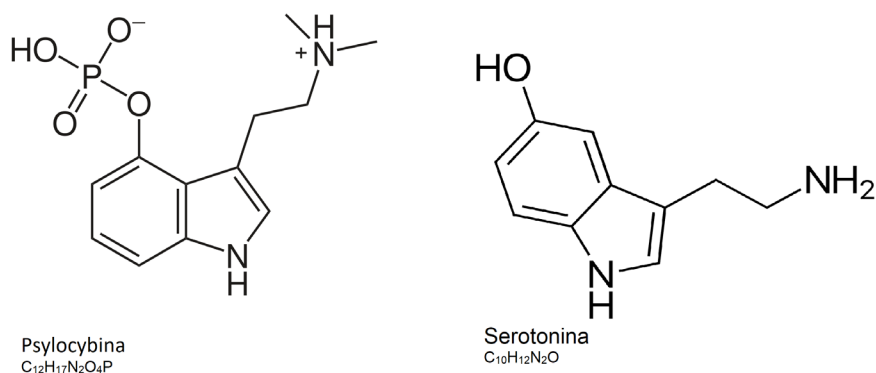
szczyt popularności psychodelików związany przede wszystkim z kontrkulturą hipisowską. Pierwsza substancja psychodeliczna (LSD) została zsyntetyzowana już w roku 1938 przez chemika Alberta Hofmanna. W 1943 roku opisał on jej działanie, a później zaczęła być ona źródłem zainteresowaniem środowiska farmaceutycznego. Zaczęto prowadzić badania mające sprawdzić jej zastosowanie w leczeniu różnych zaburzeń psychicznych. W 1958 roku Hofmann wyekstraktował z grzybów *Psilocybe* i opisał działanie psylocybiny, substancji znanej od tysięcy lat, z której w celach szukania doświadczeń mistycznych korzystali na przykład Majowie i Aztekowie. Tym samym psylocybina także dołączyła do badań psychiatrycznych [5, 6]. W roku 1960 amerykański psycholog Timothy Leary zapoczątkował dwuletni projekt "Harvard Psilocybin Project" mający za zadanie przetestować psylocybinę i inne psychodeliki pod względem ich bezpieczeństwa i skuteczności w leczeniu zaburzeń psychicznych, między innymi depresji. Niestety Leary zaczął zbyt entuzjastycznie podchodzić do psychodelików i zalecał je każdemu, nie zwracając uwagi na odpowiednie dawki i bezpieczeństwo. Był on autorem popularnego wtedy hasła "turn on, tune in, drop out" (tłum. włącz się, dostrój, odpadnij), które miało znaczący wpływ na całe pokolenie [7]. Leary został wkrótce nazwany przez Richarda Nixona "najniebezpieczniejszym człowiekiem w Ameryce" oraz zwolniony z uniwersytetu za nieetyczne prowadzenie swojego eksperymentu [8]. Był to początek coraz bardziej nieodpowiedzialnego i hedonistycznego nadużywania substancji psychodelicznych. To wszystko doprowadziło do atmosfery niebezpieczeństwa i dezinformacji panującej nad nimi, co przyczyniło się do wypowiedzenia przez Richarda Nixona "wojny narkotykowej" i zdelegalizowania ich w roku 1968 w USA, a później także w innych krajach. Konwencja ONZ z 1971 roku położyła kres badaniom nad psychodelikami. Mimo ich do tej pory obiecujących właściwości leczniczych w zaburzeniach psychicznych i braku dowodów naukowych na ich szkodliwość w warunkach terapeutycznych, zostały one zaklasyfikowane jako substancje bez zastosowania medycznego, o właściwościach silnie uzależniających, co uniemożliwiło dalsze badania nad nimi oraz ich stosowanie [9]. W związku z tym lata 70. i 80. XX wieku były nazywane średniowieczem psychodelicznym i dopiero w ostatnich latach przeżywamy tzw. renesans psychodeliczny, podczas którego rozszerzane są badania nad tymi substancjami na coraz różniejsze zaburzenia. Coraz więcej naukowców postanawia zbadać te mistyczne substancje mierząc się z barierami prawnymi, które tego nie ułatwiają. Niechęć niektórych środowisk do używania psylocybiny podyktowana stereotypami odnośnie ich niebezpieczeństwa i uzależnienia oraz skojarzeniami z kontrkulturą utrudnia także zaklasyfikowanie tej substancji

jako leczniczej, co umożliwiłoby więcej badań klinicznych na większej ilości osób [10]. Jednak w 2018 roku FDA (Food and Drug Administration) nadało psylocybinie status przełomowej terapii przeciw depresji, dzięki czemu rozpoczęto badania kliniczne na pacjentach na dużą skalę. Ich pozytywny wynik może okazać się przepustką dla zmian w prawie i włączeniu psylocybiny jako leku, który podawany pod ścisłą kontrolą może okazać się niezwykle pomocny dla wielu ludzi cierpiących na depresję na całym świecie [11]. Powstaje także coraz więcej ośrodków badających substancje psychodeliczne np. Centrum Badań nad Psychodelikami i Świadomością na Johns Hopkins University, MAPS i Instytut Badawczy Hefftera [12, 13]. Dzięki ich działaniom może wkrótce nastąpić rewolucja w farmakoterapii wielu różnych zaburzeń psychicznych. Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury dotyczącej zastosowania psylocybiny w leczeniu depresji. W tym celu przeszukano bazy PubMed, Google Scholar i Scopus. Wybrano publikacje od 2015 do 2021 roku, napisane w języku polskim lub angielskim.

2. PSYLOCYBINA: BUDOWA, DZIAŁANIE I BEZPIECZEŃSTWO

Psylocybina (4-fosforyloksy-N,N-dimetylotryptamina) to amina biogenna należąca do zróżnicowanej grupy związków psychodelicznych [14]. Termin ten został użyty po raz pierwszy w liście Humphreya Osmonda do Aldousa Huxleya autora książki „Drzwi percepcji” opisującej doświadczenia psychodeliczne. Jest to połączenie dwóch wyrazów: *psyche* (dusza) i *delos* (ujawnić) [15]. Rozróżniamy dwie podstawowe klasy tych związków: fenyloalkiloaminy (np. meskalina i MDMA) oraz indoloalkiloaminy (np. psylocybina, DMT i LSD). Psylocybina jest substancją naturalną stosowaną głównie w celach mistycznych przez różne cywilizacje od tysięcy lat. Znajduje się w grzybach z rodzaju *Psilocybe* (pol. łysiczki). Grzyby te rosną na całym świecie, także w Karkonoszach, ale najwięcej ich gatunków występuje w Meksyku [14, 16]. Mają one cztery podstawowe właściwości: psychodeliczne (otwierają umysł), psychodysleptyczne („rozbijają” umysł), psychomimetyczne (ich działanie przypomina psychozę) i enteogeniczne (indukują doświadczenie mistyczne) [17]. Te właściwości doprowadziły do potocznego nazywania ich „grzybkami halucynkami” lub „magicznymi grzybkami” [18]. Psylocybina ma bardzo podobną budowę do serotoniny (5-hydroksytryptaminy) (rycina 1.). Obie te substancje są pochodnymi tryptaminy. To właśnie dzięki temu psylocybina ma wysokie powinowactwo do receptorów serotoninowych, głównie 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}, które

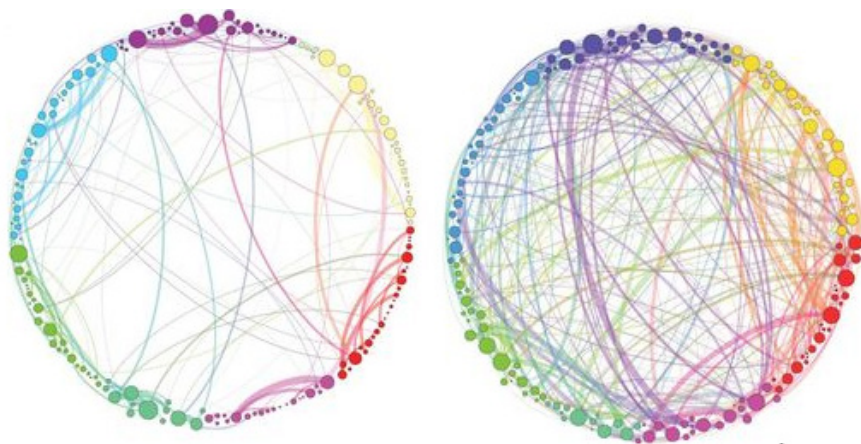
zlokalizowane są przede wszystkim w układzie limbicznym, przez to zwiększa ona ilość serotoniny w mózgu i może mieć zastosowanie terapeutyczne. Działanie serotoniny odzwierciedla różna lokalizacja jej receptorów i różne do nich powinowactwo, a więc ma ona rozmaite role fizjologiczne i efekty behawioralne. Wpływa ona między innymi na nasze zachowania impulsywne, potrzeby seksualne i emocje. Obniżenie jej ilości w mózgu powoduje agresywność, zmęczenie i jest jedną z najważniejszych teorii przyczyny zaburzeń afektywnych. Wzrost ilości serotoniny jest podstawowym działaniem współczesnych leków przeciwdepresyjnych takich jak SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny).



Rycina 1. Podobieństwo budowy psylocybiny i serotoniny [19]

Psylocybina podana doustnie ulega w organizmie defosforylacji do psylocyny wykazującej właściwości psychodeliczne. Psylocyna kumuluje się głównie w korze nowej, hipokampie i we wzgórzu [19, 20]. Po podaniu doustnym działa ok. 4-6 godzin, maksymalne stężenie osiąga po 60-90 minutach, a pierwsze objawy zaczynają się po ok. 20-40 minutach. Dożylnie działa już po 1-2 minutach, ale jej efekt działania utrzymuje się wtedy tylko 20 minut. Działanie psychodeliczne psylocybiny jest odczuwalne po ok. 15 mg i jest ono ok. 45 razy słabsze od LSD, a 66 razy silniejsze od meskaliny [21]. Choć psylocybina jest nazywana substancją halucynogenną, to nie wywołuje halucynacji, a jedynie zmianę percepcji. Oznacza to, że osoba zażywająca psylocybinę nie widzi, nie słyszy i nie czuje rzeczy, które nie istnieją, a jedynie odbiera je w inny sposób. Mamy do czynienia z innym od normy postrzeganiem słuchowym, czuciowym i wzrokowym, a więc synestezją. Jest to najczęściej opisywane jako

np. słyszenie kolorów albo widzenie dźwięków. Występuje także uczucie pogłębienia wglądu w siebie, uczucie jedności z otaczającym światem oraz poprawa nastroju. Dla wielu osób jest to doświadczenie wręcz mistyczne [14, 16]. W badaniach na Johns Hopkins University 58% osób, którym podano psylocybinę stwierdziło, że jest to jedno z pięciu najważniejszych doświadczeń w ich życiu [22]. Niektórzy uważają, że doświadczenie psychodeliczne z psylocybiną poprawiło ich relacje z innymi, empatię oraz spowodowało, że stali się bardziej otwarci wobec innych ludzi [23]. W 2017 roku za pomocą badania fMRI (funkcjonalny rezonans magnetyczny) odkryto, że psylocyбина zwiększa neuroplastyczność mózgu, przebudowuje już istniejące z mózgu sieci neuronalne oraz zmniejsza przepływ krwi przez ciało migdałowe, co może powodować podwyższenie nastroju. Powoduje także spadek sieci standardowej aktywności. Sieć standardowej aktywności (ang. default mode network) jest związana z naszym ego i dyktuje nam sztywne wzorce myślowe i kontrolujące zachowania, a jej zmniejszona aktywność może umożliwić nam uwolnienie się od nich. Wtedy nasze ego się „rozpuszcza”, co odpowiada za doświadczenia mistyczne. Nadaktywność tej sieci jest obserwowana w depresji (odpowiada za nawracające negatywne myśli i pesymistyczną ocenę siebie), uzależnieniach i zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych [24]. Po spożyciu psylocyminy zaobserwowano także pojawienie się połączeń pomiędzy strukturami w mózgu, które nie występują przy podaniu placebo [25] (rycina 2.).

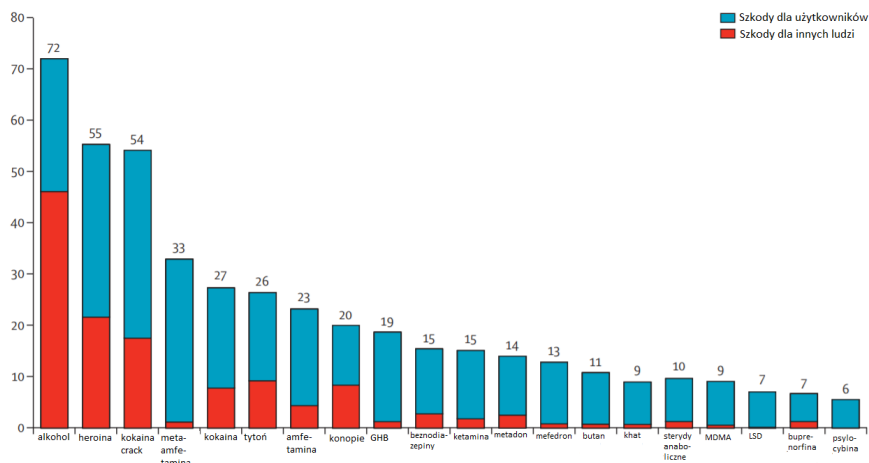


Rycina 2. Schematycznie przedstawiony wzrost połączeń pomiędzy strukturami w mózgu przy podaniu placebo (po lewej) i przy podaniu psylocyminy (po prawej) [25]

Skutki uboczne mogące wystąpić po przyjęciu psylocybiny to dezorientacja, szybkie zmiany nastroju i niepokój. Może pojawić się także ból i zawroty głowy, nieostre widzenie, drgawki, parestezje, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (występują u 44% badanych) oraz pobudzenie współczulne - rozszerzenie źrenic (u 93%), tachykardia (u 56%), wygórowane odruchy ścięgniste (u 80%) i przyspieszenie tętna [26]. Nie występują zmiany w EKG, zmiany w bilansie jonowym i zmiany temperatury ciała [21]. Do rzadszych skutków ubocznych związanych najczęściej z przyjęciem jednorazowo zbyt dużej ilości substancji należy tzw. bad trip oraz psychozy. Bad trip jest opisywany jako przerażające doświadczenie derealizacji i depersonalizacji połączone z napadami lęku [14]. Psychozy zaś występują najczęściej u osób, które miały już epizody psychotyczne w swoim życiu albo mających do nich predyspozycje (np. historia schizofrenii w rodzinie). U takich osób substancje psychodeliczne nie powinny być stosowane [21]. Występowanie objawów pozytywnych i negatywnych doświadczenia psychodelicznego jest mocno związane z indywidualną reakcją na substancję np. zmiennością genetyczną oraz dawką. Zależy także od pojęcia *set and setting*. *Set* jest to nasze nastawienie (np. nastrój, oczekiwania) do doświadczenia psychodelicznego. *Setting* oznacza otoczenie, czyli ludzi z którymi przeżywamy to doświadczenie oraz miejsce, w którym ono przebiega. Są to niezwykle ważne czynniki, których odpowiednie dobranie powoduje, że doświadczenie psychodeliczne jest bezpieczniejsze i bardziej terapeutyczne [27].

Według danych Global Drug Survey psylocybina jest jednym z najbezpieczniejszych związków pośród wszystkich substancji psychoaktywnych [28], co zostało również potwierdzone w badaniu DrugScience z roku 2010. Na czołowych miejscach tego rankingu są legalne i powszechnie stosowane tytoń i alkohol [29] (rycina 3.). W związku ze spożyciem psylocybiny zanotowano tylko jeden zgon. Jednak późniejsza analiza pokazała, że przyczyną zgonu były raczej grzyby *inocybe*, które bardzo przypominają *psilocybe*, a były zażyte przez ofiarę w tym samym czasie [19]. Psylocybina nie prowadzi do fizycznego uzależnienia. Udokumentowano jedynie pojedyncze przypadki uzależnienia psychicznego [30]. Nie opisano także związanego z zaprzestaniem jej używania występowania zespołu abstynencyjnego oraz zjawiska pozytywnego wzmocnienia [31]. Psylocybina wykazuje także niską toksyczność i jest dobrze tolerowana fizjologicznie [26]. Letalna dawka psylocybiny jest trudna do oszacowania, ale jest na pewno dużo wyższa od dawki powodującej doświadczenia psychodeliczne, a hospitalizacje po jej przyjęciu są rzadkie [19]. Wbrew dowodom naukowym świadczącym o jej bezpieczeństwie psylocybina nadal

klasyfikowana jest w grupie I-P, czyli jako substancja bez zastosowań medycznych o dużym potencjale nadużywania [16].



Rycina 3. Szkodliwość wybranych substancji psychoaktywnych dla ich użytkowników i innych ludzi [29]

3. LECZENIE DEPRESJI

Na depresję choruje 350 mln ludzi na całym świecie, a z jej powodu co roku umiera ok. 1 mln osób. W roku 2017 w Polsce co miesiąc sprzedawano 1,7 mln opakowań leków przeciwdepresyjnych [20]. Depresja jest także najczęstszą przyczyną niepełnosprawności wynikającej ze stanu zdrowia, a prognozy WHO (World Health Organization) wskazują, że do 2030 roku będzie ona najczęściej występującą globalnie chorobą [20, 32]. Jest to problem, który wymaga uwagi wielu specjalistów i społecznego zrozumienia. Etiologia depresji jest wieloczynnikowa. W jej wystąpieniu znaczenie ma między innymi hipoteza monoaminergiczna (dysfunkcje neuroprzekaźników takich jak np. serotonina i dopamina), zmiany aktywności sieci podwzgórze-przysadka-nadnercza (zwiększona ilość kortyzolu), podatność genetyczna i zmiany strukturalne w mózgu. Ostatnio mówi się także o teorii neurorozwojowej związanej z mechanizmami epigenetycznymi. Aby rozpoznać epizod depresyjny muszą być spełnione dwa z trzech objawów takich jak: obniżenie nastroju, anhedonia, zmniejszenie energii prowadzące do zmniejszonej aktywności. A także dwa z następujących objawów: osłabienie koncentracji i uwagi, niska samoocena

i mała wiara w siebie, poczucie winy i małej wartości, pesymistyczne widzenie przyszłości, myśli i czyny samobójcze, zaburzenia snu, zmniejszony apetyt. Objawy te muszą występować przez co najmniej dwa tygodnie. Epizod depresyjny może być łagodny, umiarkowany lub ciężki z objawami lub bez objawów psychotycznych. Charakterystyczne dla depresji jest także nasilenie objawów w godzinach porannych (chorzy często budzą się zbyt wcześnie) oraz spadek libido. Antoni Kępiński, wybitny polski psychiatra uważał, że "Depresja jest czasem złym, od którego chciałoby się uciec, ale nie ma gdzie: chory jest w nim zamknięty, przyniesiony przeszłością i teraźniejszością i bez perspektyw na przyszłość". Leczenie depresji często jest trudne i długie. Obejmuje przede wszystkim farmakoterapię i psychoterapię, ale czasami stosuje się też elektrowstrząsy i TMS (przecczaszkową stymulację elektromagnetyczną). Każdy z elementów leczenia powinien zostać dobrany indywidualnie. Od lat 90-tych XX wieku wiodącą grupą leków przeciwdepresyjnych są leki SSRI. Ich skuteczność jest oceniana na poziomie 70%. Leki te mają jednak wady, jest to na przykład wzrost ryzyka suicydalnego przez pierwsze 2-3 tygodnie ich stosowania, działanie przeciwdepresyjne dopiero po 6-8 tygodniach, dysfunkcje seksualne, wahania wagi, zaburzenia snu, niepokój i konieczność kontynuowania leczenia jeszcze przez 6 miesięcy po uzyskaniu poprawy. Są za to bezpieczne i nie powodują uzależnienia [20]. Mimo szerokiego wyboru farmaceutyków część osób na nie nie odpowiada. Jest to zjawisko depresji lekoopornej, którą stwierdza się po braku uzyskania poprawy mimo włączenia co najmniej dwóch różnych leków z dwóch różnych grup. Należy wtedy spróbować wydłużyć czas podawania leku i zwiększyć jego dawkę, a gdy to nie działa, należy zmienić leczenie. Można zastosować sposoby nefarmakologiczne: TMS albo elektrowstrząsy, które pozostają najbardziej skuteczną metodą leczenia depresji lekoopornej. Skuteczność ta wynosi ok. 50%. Metody te są bardziej skuteczne, gdy są połączone z psychoterapią [33]. Nowością jest stosowanie w leczeniu depresji ketaminy, która działa bardzo szybko (już po 40 minutach) i powoduje redukcję myśli samobójczych o 69% [34, 35]. Mimo tych wszystkich możliwości leczenia wciąż miliony osób nie uzyskuje poprawy.

4. ZASTOSOWANIE PSYLOCYBINY W LECZENIU DEPRESJI

Substancje psychodeliczne znajdują rozmaite zastosowanie w leczeniu zaburzeń psychicznych. Liczne badania potwierdzają, że MDMA, czyli ecstaszy przyjmowane w postaci czystej i pod opieką terapeuty jest skuteczne w

leczenie PTSD, czyli zespołu stresu pourazowego [36, 37]. W związku z tym w 2017 roku FDA nadało MDMA status przełomowej terapii. Dzięki temu, po pozytywnie zakończonej w czerwcu 2021 roku trzeciej fazie badań klinicznych, ecstazy może stać się oficjalnym lekiem w leczeniu PTSD [38]. Indolowy psychoaktywny alkaloid ibogaina może zmniejszać objawy uzależnienia opioidowego [39], a LSD klastrowych bólów głowy [40]. Zastosowań psylocybiny szukano w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych [41] oraz uzależnienia od tytoniu [42] i alkoholu [43]. Pierwsze artykuły naukowe w XXI wieku dotyczące zastosowania psylocybiny w medycynie dotyczyły osób w terminalnej fazie choroby nowotworowej. Jedno z pierwszych takich badań zostało przeprowadzone w 2011 roku. Podano wtedy wysoką dawkę psylocybiny 12 osobom z diagnozą zaburzeń lękowych i zaawansowanego stadium choroby nowotworowej. Nie wykazano u nich znaczących działań niepożądanych, a poziom lęku u tych pacjentów zmniejszył się. Zaobserwowano także poprawę nastroju według Inwentarza Depresji Becka. Rezultaty te utrzymywały się jeszcze po sześciu miesiącach od podania psylocybiny [44]. Inne badania zastosowania psylocybiny na zdrowych ochotnikach wykazywały zmniejszenie myśli samobójczych [45], ograniczenie aktywności kory przedczołowej, która jest zwykle pobudzona u osób chorych na depresję [46] oraz zmniejszenie pesymistycznego nastawienia [47].

W 2016 roku przeprowadzono dwa znaczące badania dotyczące zastosowania psylocybiny w łagodzeniu objawów lękowych i depresyjnych u osób z chorobą nowotworową zagrażającą życiu [48, 49]. Pierwsze z nich było badaniem randomizowanym z podwójnie ślepą próbą. Dotyczyło 51 pacjentów, z których 69% miało objawy depresyjne, 45% już wcześniej przyjmowało substancje psychodeliczne, a 51% korzystało w przeszłości z leków przeciwdepresyjnych. Czternastu pacjentów miało dużą depresję, a pięciu dystymię. Psylocybinę podano w dwóch dawkach (1-3 mg/70 kg, 22-30 mg/kg) w odstępie pięciu tygodni. Badanym zapewniono wsparcie psychologiczne. Zaobserwowano u nich spadek lęku przed śmiercią i objawów depresyjnych oraz poprawę jakości życia i optymizmu [48]. Objawy te u 80% badanych utrzymywały się jeszcze po 6 miesiącach. Drugie badanie dotyczyło 29 pacjentów i było badaniem randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo. Pacjentom, z których 28% wykazywało objawy depresyjne, podano 0,3 mg/kg psylocybiny. Grupa kontrolna otrzymała 250 mg niacyny. Okazało się, że taka pojedyncza dawka psylocybiny połączona z psychoterapią może dać szybkie, mocne i trwałe działanie przeciwdepresyjne i przeciwłękowe. Badani opisywali także mniejszy lęk egzystencjalny i poprawę jakości życia. Dużą uwagę

skupia obecnie zastosowanie psylocybiny w leczeniu depresji, szczególnie lekoopornej i dużej [49]. Pojawiają się także dowody anegdotyczne mówiące o mikrodawkowaniu psylocybiny. Jest to podawanie psylocybiny w tak małych dawkach, że nie wywołuje ona doświadczenia psychodelicznego. Niektóre badania dowodzą jej skuteczności [50], a inne nie - twierdząc, że jest to najprawdopodobniej efekt placebo [51].

W 2017 i 2016 roku w Imperial College London powstały dwa badania otwarte na pacjentach z depresją lekooporną ciężką i umiarkowaną. Jedno i drugie dotyczyło pacjentów w wieku 30-64 lat, część z nich wcześniej przyjmowała psylocybinę. Pierwsze badanie dotyczyło 20, a drugie 12 pacjentów. Kryteriami wykluczającymi była jakakolwiek historia objawów psychotycznych u badanego lub jego rodziny. Pacjentom podano dwie doustne dawki psylocybiny (10 i 25 mg) w odstępie 7 tygodni oraz zapewniono wsparcie psychologiczne przed, w trakcie i po sesji oraz odpowiednie warunki zaspokajające ich potrzeby fizjologiczne i emocjonalne. Objawy depresyjne oszacowano na podstawie odpowiednich kwestionariuszy (m. in. QIDS - Quick Inventory of Depression Symptomatology). W jednym i drugim badaniu psylocybina była dobrze tolerowana, obserwowano jedynie łagodne skutki uboczne (najczęściej przemijające uczucie lęku i ból głowy). Redukcję objawów depresyjnych obserwowano w 1 i 5 tygodniu oraz nadal w 3 i 6 miesiącu po podaniu ostatniej dawki [52, 53]. W drugim badaniu efekt maksymalny zanotowano w drugim tygodniu, ponadto opisano spadek anhedonii, lęku i myśli samobójczych [53]. Z grupą badawczą z pierwszego badania przeprowadzono także częściowo ustrukturyzowany wywiad, z którego wynikało że nastąpiła u nich zmiana "odłączenia" pacjenta od siebie, innych ludzi i świata na "połączenie" z nimi. Ponadto badani zaczęli akceptować swoje emocje, zamiast ich unikać i przyznali, że konwencjonalne metody leczenia, którym byli poddawani wcześniej nie przynosiły takich rezultatów [54]. W innym badaniu na tej samej grupie pacjentów oceniono, że jakość ostrego doznania psychodelicznego przewiduje skuteczność terapii psylocybiną. W tym celu zastosowano skale OBN (Oceanic Boundlessness), która opisuje pozytywny stan związany z doświadczeniami mistycznymi oraz DED (Dread of Ego Dissolution), którą charakteryzuje stan niepokoju z uczuciem derealizacji i braku kontroli nad własnymi myślami. Okazało się, że im wyższy wynik OBN, a niższy DED tym lepszy i dłuższy efekt przeciwdepresyjny psylocybiny [55]. Ponadto skany ciała migdałowatego metodą fMRI pokazały, że w przeciwieństwie do leków SSRI, które po prostu łagodzą negatywne emocje, psylocybina jest w stanie pomóc pacjentowi skonfrontować się z nimi i nad nimi pracować [56]. Na grupie badawczej

z drugiego badania oraz pięciu dodatkowych pacjentach przeprowadzono badanie, które dowiodło, że podanie psylocybiny z psychologicznym wsparciem poprawia proces przetwarzania emocjonalnego [57]. Wsparcie psychologiczne w leczeniu psylocybiną pozwala także zredukować pesymistyczne myśli w przebiegu depresji, a dzięki temu pacjenci mogą jaśniej spojrzeć na swoją przyszłość [58].

W 2020 roku w Centrum Badań nad Psychodelikami i Świadomością na Johns Hopkins University w Baltimore przeprowadzono randomizowane badanie z oczekującą grupą kontrolną dotyczące zastosowania psylocybiny w leczeniu dużej depresji (ang. major depression). Badanie dotyczyło 24 pacjentów w przedziale 21-75 lat niebiorących w chwili badania leków przeciwdepresyjnych. Wykluczono także historię objawów psychotycznych i choroby afektywnej dwubiegunowej u nich samych i w ich rodzinie. Pacjenci w ciągu ośmiu tygodni przeszli dwie całodienne sesje z podaniem psylocybiny (podczas pierwszej sesji dawka psylocybiny wynosiła 20 mg/70 kg, a podczas drugiej 30 mg/70 kg) i około jedenaście godzin psychoterapii. Podczas sesji z użyciem psylocybiny uczestnicy leżeli na kanapie z zasłoniętymi oczami i słuchawkami, z których leciała specjalnie dobrana muzyka. Badani dobrze tolerowali psylocybinę, ale prawie połowa z nich doświadczyła przemijającego łagodnego lub umiarkowanego bólu głowy, a jedna osoba przejściowego wzrostu ciśnienia tętniczego. Przeprowadzone skale (między innymi GRID-HAMD - Hamilton Rating Scale for Depression oraz QUID) wykazały szybką, trwałą i znaczącą klinicznie redukcję objawów depresyjnych. Chociaż efekt przeciwdepresyjny psylocybiny był podobny do efektu ketaminy, to był on o średnio kilka tygodni dłuższy i powodował mniej skutków ubocznych. Ponadto był on 2,5 razy mocniejszy od efektu przeciwdepresyjnego psychoterapii i 4 razy większy od efektu standardowego przeciwdepresyjnego leczenia farmakologicznego [59].

Zestawienie analizowanych badań przedstawia tabela 1. Ich ograniczenia mi są zbyt małe grupy badawcze. Badań tych jest także mało, a ma to związek głównie z barierami prawnymi dotyczącymi możliwości badań i przyjmowania tej substancji. Ponadto część badań nie była randomizowana i nie miała podwójnie ślepej próby. Trudno jest także o dobranie odpowiedniego placebo, ponieważ uczestnicy badania wiedzą czy mieli do czynienia z substancją psychodeliczną. Jednak po wielu latach FDA dzięki tym badaniom nad bezpieczeństwem i skuteczności psylocybiny nadało jej status przełomowej terapii w leczeniu dużej depresji i depresji lekoopornej. Dzięki temu dwie organizacje (Compass Pathways od 2018 roku i Usona Institute od 2019 roku) są właśnie w trakcie dużych randomizowanych badań, które dzięki temu statusowi mogą

być przeprowadzone szybciej [6]. Compass Pathways, po I fazie badań klinicznych, która dała pozytywny wynik, jest obecnie w II fazie badań klinicznych na 216 pacjentach z depresją lekooporną [60]. Jeśli badania te dadzą obiecujący rezultat psylocybina może być już niedługo oficjalnie zarejestrowanym lekiem.

5. PODSUMOWANIE

Przeanalizowane badania udowadniają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania psylocybiny w leczeniu depresji [21]. Kiedy doświadczenie psychodeliczne z użyciem tej substancji jest nadzorowane przez wyszkolonych terapeutów w przyjaznych dla pacjenta warunkach obserwuje się zmniejszenie lęku, anhedonii i poprawę samopoczucia [53]. Jest to działanie szybkie, mocne i trwałe - obserwowane nawet po sześciu miesiącach od ukończenia terapii [52, 53, 59]. Dzięki rozkwitowi badań nad psylocybiną, związanym z renesansem psychodelicznym, może być ona już niedługo zarejestrowana jako substancja lecznicza. Jest to niezwykle szansa dla osób dotkniętych depresją lekooporną, dużą, a także dla osób w terminalnym stadium choroby nowotworowej z objawami depresyjnymi [48, 49, 52, 53, 59].

Wyniki	Leczenie było dobrze tolerowane. Redukcja objawów depresyjnych w 5 tygodniu oraz 3 i 6 miesiącu	Leczenie było dobrze tolerowane, lekkie skutki uboczne. Redukcja objawów depresyjnych w 1 tygodniu i 3 miesiącu. Maksymalny efekt po 2 tygodniach. Zanotowano także zmniejszenie lęku i anhedonii	Szybka, duża i trwała redukcja objawów depresyjnych	Wysokie dawki psylocybiny spowodowały redukcję objawów depresyjnych i lękowych (w tym lęku przed śmiercią), wzrost jakości i sensu życia oraz optymizmu. U 80% uczestników ta poprawa utrzymywała się także po 6 miesiącach	Szybkie, trwałe i mocne działanie przeciwdepresyjne i przeciwlękowe. Wzrost jakości życia i spadek poczucia bezradności związanej z chorobą
Metody pomiarowe	QUIDS-SR16, BDI, STAI, HAM-D, HAF, SHAPS, od 1 tygodnia do 6 miesiąca	QUIDS, BDI, HAM-D, STAI, SHAPS, MADRS, GAF	GRID-HAMD, QUIDS-SR16, STAI, HAM-A, CSRS, BD-II, PHQ-9	Kwestionariusz indywidualny, STAI, HAD, BDI, GRID-HAMD-17, HAM-A, Death Transcendence Scal, Purpose in Life, LAP-R Coherence	HADS, BDI, STAI, HAI, DAS, DTS, FACIT-SWB, WHO-Bref, MEQ-30
Dodatkowa terapia	Wsparcie psychologiczne	Wsparcie psychologiczne przed, w trakcie i po sesji	Psychotherapia ok. 11h	Wsparcie psychologiczne	Psychotherapia
Dawka psylocybiny	Dwie doustne dawki (10 mg i 25 mg, podane w odstępie 7 dni)	Dwie doustne dawki (10 mg i 25 mg, podane w odstępie 7 dni)	Dwie dawki (20 mg/70 kg, 30 mg/70 kg)	Dwie dawki (1-3 mg/70 kg, 22-30 mg/70 kg, podane w odstępie 5 tygodni)	Dwie sesje- Grupa badawcza: poj. dawka 0,3 mg/kg (psylocybina), Grupa kontrolna: dawka 250 mg (niacyna)

Rodzaj depresji	Depresja lekkooporna, ciężka	Depresja lekkooporna, ciężka i umiarkowana	Duża depresja	Choroba nowotworowa zagrażającą życiu + objawy depresji/zaburzeń lękowych	Rak zagrażającą życiu + objawy depresji/zaburzeń lękowych
Uczestnicy	K=6, M=14, Wiek: 30-64 lata,	K=6, M=6, Wiek: 30-64 lat,	K=16, M=8 Wiek: 21-75 lat	K=25, M=26 Wiek: 56,3 69% badanych miało objawy depresyjne	K=18, M=11, Wiek: 22-75 lat 28% badanych miało objawy depresyjne
Model badania	Badanie otwarte	Badanie otwarte	Badanie randomizowane z oczekującą grupą kontrolną	Badanie randomizowane, skrzyżowane, z podwójnie ślełą próbą	Badanie randomizowane, z grupą kontrolną placebo, skrzyżowane, z podwójnie ślełą próbą
N	20	12	24	51	29
Pierwszy autor rok	Carhart-Harris (2017)	Carhart-Harris (2016)	Davis (2020)	Griffiths (2016)	Ross (2016)

Skróty: N - ilość uczestników, K - ilość kobiet, M - ilość mężczyzn

Tabela 1. Zestawienie analizowanych badań nad zastosowaniem psylocybiny w depresji, [opracowanie własne]

REFERENCJE

1. Szasz, T. (2009). *Coercion as cure: A critical history of psychiatry*. Transaction publishers.
2. Laties, V. G., & Weiss, B. (1958). A critical review of the efficacy of meprobamate (Miltown, Equanil) in the treatment of anxiety. *Journal of chronic diseases*, 7(6), 500-519.
3. López-Muñoz, F., Alamo, C., Cuenca, E., Shen, W. W., Clervoy, P., & Rubio, G. (2005). History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Annals of Clinical Psychiatry*, 17(3), 113-135.
4. Giraldi, T. (2017). The Rise of Effective Treatments. In *Unhappiness, Sadness and 'Depression'* (pp. 63-77). Palgrave Macmillan, Cham.
5. Sessa, B. (2016). The history of psychedelics in medicine. *Handbuch Psychoaktive Substanzen. Springer Reference Psychologie*. Berlin: Springer.
6. Nichols, D. E. (2020). Psilocybin: From ancient magic to modern medicine. *The Journal of antibiotics*, 73(10), 679-686.
7. Penner, J. (Ed.). (2014). *Timothy Leary: The Harvard years: Early writings on LSD and psilocybin with Richard Alpert, Huston Smith, Ralph Metzner, and others*. Simon and Schuster.
8. Francescato, C. P. S., & Mortato, M. From Transparent Prism a Psychedelic Rainbow.
9. Weimer, D. (2011). Seeing drugs: Modernization, counterinsurgency, and US narcotics control in the third world, 1969–1976.
10. Yaden, D. B., Yaden, M. E., & Griffiths, R. R. (2020). Psychedelics in Psychiatry—Keeping the Renaissance From Going Off the Rails. *JAMA psychiatry*.
11. Tai, S. J., Nielson, E. M., Lennard-Jones, M., Johanna Ajantaival, R. L., Winzer, R., Richards, W. A., ... & Malievskaia, E. (2021). Development and Evaluation of a Therapist Training Program for Psilocybin Therapy for Treatment-Resistant Depression in Clinical Research. *Frontiers in psychiatry*, 12, 27.
12. Rubin, R. (2019). Philanthropists Fund Johns Hopkins Center for Study of Psychedelics. *Jama*, 322(19), 1849-1851.

13. Sessa, B. (2005). Can psychedelics have a role in psychiatry once again?. *The British Journal of Psychiatry*, 186(6), 457-458.
14. Herian, M. (2020). Nie takie halucynogeny straszne, jak je malują. *Wszystko*, 121(4-6).
15. Dyck, E., & Farrell, P. (2018). Psychedelics and psychotherapy in Canada: Humphry Osmond and Aldous Huxley. *History of Psychology*, 21(3), 240.
16. Dydak, K., Śliwińska-Mossoń, M., & Milnerowicz, H. (2016). Psylocybina jako alternatywny lek dla osób cierpiących na depresję. *Psychiatria i Psychologia Kliniczna*, 3(16), 165-170.
17. Jacob, P., & Shulgin, A. T. (1994). Structure-activity relationships of classic hallucinogens and their analogs. *NIDA research monograph*, 146, 74-91.
18. Rostkowska-Nadolska, B., & Machoń, Z. Część I–Halucynogeny pochodzenia naturalnego.
19. Dydak, K., Śliwińska-Mossoń, M., & Milnerowicz, H. (2015). Psylocybina–ogólnodostępny psychodysleptyk. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczałnej*, 69.
20. Gałęcki, Piotr. Agata, Szulc. Psychiatria. Edra Urban & Partner, 2018.
21. Tylš, F., Páleníček, T., & Horáček, J. (2014). Psilocybin–summary of knowledge and new perspectives. *European Neuropsychopharmacology*, 24(3), 342-356.
22. Griffiths, R. R., Richards, W. A., Johnson, M. W., McCann, U. D., & Jesse, R. (2008). Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *Journal of psychopharmacology*, 22(6), 621-632.
23. Mason, N. L., Mischler, E., Uthaug, M. V., & Kuypers, K. P. (2019). Sub-acute effects of psilocybin on empathy, creative thinking, and subjective well-being. *Journal of psychoactive drugs*, 51(2), 123-134.
24. Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J. N., Wall, M. B., ... & Nutt, D. J. (2017). Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific reports*, 7(1), 1-11.

25. Petri, G., Expert, P., Turkheimer, F., Carhart-Harris, R., Nutt, D., Hellyer, P. J., & Vaccarino, F. (2014). Homological scaffolds of brain functional networks. *Journal of The Royal Society Interface*, 11(101), 20140873.
26. Passie, T., Seifert, J., Schneider, U., & Emrich, H. M. (2002). The pharmacology of psilocybin. *Addiction biology*, 7(4), 357-364.
27. Barrett, F. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2017). Neuroticism is associated with challenging experiences with psilocybin mushrooms. *Personality and individual differences*, 117, 155-160.
28. Anthony, J. E. C., Winstock, A., Ferris, J. A., & Nutt, D. J. (2020). Improved colour blindness symptoms associated with recreational psychedelic use: Results from the Global Drug Survey 2017. *Drug Science, Policy and Law*, 6, 2050324520942345.
29. Nutt, D. J., King, L. A., & Phillips, L. D. (2010). Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet*, 376(9752), 1558-1565.
30. Johansen, P. Ø., & Krebs, T. S. (2015). Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: A population study. *Journal of Psychopharmacology*, 29(3), 270-279.
31. Johnson, M. W., Griffiths, R. R., Hendricks, P. S., & Henningfield, J. E. (2018). The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*, 142, 143-166.
32. Lépine, J. P., & Briley, M. (2011). The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 7(Suppl 1), 3.
33. Poleszczyk, A. (2016). Postępowanie w depresji lekopornej. *Neurologia po dyplomie*.
34. Ballard, E. D., Ionescu, D. F., Voort, J. L. V., Niciu, M. J., Richards, E. M., Luckenbaugh, D. A., ... & Zarate Jr, C. A. (2014). Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: relationship to reductions in depression and anxiety. *Journal of psychiatric research*, 58, 161-166.
35. Phillips, J. L., Norris, S., Talbot, J., Hatchard, T., Ortiz, A., Birmingham, M., ... & Blier, P. (2020). Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 45(4), 606-612.

36. Barone, W., Beck, J., Mitsunaga-Whitten, M., & Perl, P. (2019). Perceived benefits of MDMA-assisted psychotherapy beyond symptom reduction: qualitative follow-up study of a clinical trial for individuals with treatment-resistant PTSD. *Journal of psychoactive drugs*, 51(2), 199-208.
37. Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., & Doblin, R. (2011). The safety and efficacy of $\pm$ 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal of psychopharmacology*, 25(4), 439-452.
38. Yazar Klosinski, B. B., & Mithoefer, M. C. (2017). Potential psychiatric uses for MDMA. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 101(2), 194-196.
39. Brown, T. K., & Alper, K. (2018). Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 44(1), 24-36.
40. Andersson, M., Persson, M., & Kjellgren, A. (2017). Psychoactive substances as a last resort—a qualitative study of self-treatment of migraine and cluster headaches. *Harm reduction journal*, 14(1), 1-10.
41. Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11), 1735-1740.
42. Garcia-Romeu, A., R Griffiths, R., & W Johnson, M. (2014). Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Current drug abuse reviews*, 7(3), 157-164.
43. Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. C. R., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of psychopharmacology*, 29(3), 289-299.
44. Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of general psychiatry*, 68(1), 71-78.

45. Hendricks, P. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2015). Psilocybin, psychological distress, and suicidality. *Journal of Psychopharmacology*, 29(9), 1041-1043.
46. Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., ... & Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(6), 2138-2143.
47. Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Williams, T. M., Erritzoe, D., Abasi, N., Bargiotas, T., ... & Nutt, D. J. (2012). Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *The British Journal of Psychiatry*, 200(3), 238-244.
48. Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., ... & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of psychopharmacology*, 30(12), 1181-1197.
49. Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., ... & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of psychopharmacology*, 30(12), 1165-1180.
50. Johnstad, P. G. (2018). Powerful substances in tiny amounts: an interview study of psychedelic microdosing. *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*, 35(1), 39-51.
51. Szigeti, B., Kartner, L., Blemings, A., Rosas, F., Feilding, A., Nutt, D. J., ... & Erritzoe, D. (2021). Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing. *Elife*, 10, e62878.
52. Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., ... & Nutt, D. J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399-408.
53. Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., Erritzoe, D., Kaelen, M., ... & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627.

54. Watts, R., Day, C., Krzanowski, J., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2017). Patients' accounts of increased "connectedness" and "acceptance" after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of humanistic psychology*, 57(5), 520-564.
55. Roseman, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. *Frontiers in pharmacology*, 8, 974.
56. Roseman, L., Demetriou, L., Wall, M. B., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*, 142, 263-269.
57. Stroud, J. B., Freeman, T. P., Leech, R., Hindocha, C., Lawn, W., Nutt, D. J., ... & Carhart-Harris, R. L. (2018). Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology*, 235(2), 459-466.
58. Lyons, T., & Carhart-Harris, R. L. (2018). More realistic forecasting of future life events after psilocybin for treatment-resistant depression. *Frontiers in psychology*, 9, 1721.
59. Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., ... & Griffiths, R. R. (2020). Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*.
60. Treatment Resistant Depression & Clinical Trials | COMPASS, <https://compasspathways.com/our-research/psilocybin-therapy/clinical-trials/treatment-resistant-depression/>. Dostęp: 15 marca 2021.

INNOWACJE W LECZENIU ZABURZEŃ ODŻYWIANIA

Marcin Borzęcki, Julia Wnuk, Michalina Masternak, Tola Kotkiewicz, Tomasz Furgot

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurochirurgii w Katowicach,
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt:

Niniejszy artykuł to zbiór informacji o stanie obecnej wiedzy i przyszłych kierunków rozwoju leczenia zaburzeń odżywiania. Są to głównie złożone problemy psychologiczne, których nie da się wyleczyć w prosty sposób. Leczenie farmakologiczne często zawodzi, a zaburzeniom odżywiania często towarzyszą inne problemy natury psychologicznej. Brakuje skutecznych terapii, a dostępne obecnie nie dają zadowalających rezultatów. Nadziei trzeba upatrywać w takich technikach, jak obrazowanie mózgu, neurostymulacja, czy terapia behawioralna. Leczenie zaburzeń odżywiania wymaga współdziałania interdyscyplinarnego zespołu specjalistów z różnych dziedzin oraz indywidualnego podejścia do stanu pacjenta i jego potrzeb.

Słowa kluczowe: zaburzenia odżywiania, neurostymulacja, terapia behawioralna, obrazowanie mózgu

Abstract:

This article is a collection of information on the current knowledge and future trends in the treatment of eating disorders. These are mostly complex psychological problems that cannot be treated easily. Drug treatments often fail, and eating disorders are often accompanied by other psychological problems. Effective therapies are lacking and currently available do not give satisfactory results. There is hope in techniques such as brain imaging, neurostimulation, and behavioral therapy. Treatment of eating disorders requires the cooperation of an interdisciplinary team of specialists from various fields and an individual approach to the patient's condition and needs.

Keywords: eating disorders, neurostimulation, behavioral therapy, brain imaging

1. WSTĘP

Etiopatogeneza zaburzeń odżywiania (ED ang. Eating Disorders) jest wieloczynnikowa. Zaburzenia te mają charakter przewlekły. Wiele ze zmian biologicznych ma charakter wtórny, wynikający z niedoborów pokarmowych. Z kolei zaburzenia regulacji układu serotoninergetycznego mają charakter niezależny, utrzymują się po ustąpieniu objawów choroby [1]. Klasycznie uważa się, że ED ograniczają się do rozwiniętych krajów zachodnich, jednak podkreślić należy wysoką częstość występowania ED w Azji i rozwijających się krajach Bliskiego Wschodu. Badania epidemiologiczne dowodzą, że od lat 50. XX wieku liczba dzieci i młodzieży z ED stale rośnie. Szacuje się, że 0,5% nastoletnich kobiet w Stanach Zjednoczonych cierpi na jadłowstręt psychiczny, a 1% do 5% spełnia kryteria bulimii. Od 5% do 10% wszystkich przypadków zaburzeń odżywiania występuje u mężczyzn. Istnieje również duża liczba osób z łagodniejszymi postaciami choroby, które nie spełniają wszystkich kryteriów dla anoreksji lub bulimii, ale mimo to doświadczają fizycznych i psychologicznych konsekwencji zaburzeń odżywiania [2, 3]. Inne badania szacują, że około 10 milionów kobiet i 1 milion mężczyzn w Stanach Zjednoczonych doświadcza objawów związanych z zaburzeniami odżywiania. Chociaż zaburzenia odżywiania są bardziej rozpowszechnione wśród kobiet niż mężczyzn, nie wydaje się, aby istniały istotne różnice między grupami wiekowymi, w których występuje ryzyko ich rozwoju. Co niezwykle istotne, zaburzenia odżywiania należą do 10 głównych przyczyn niepełnosprawności wśród kobiet, a jadłowstręt psychiczny (AN ang. Anorexia Nervosa) jest związany z najwyższym wskaźnikiem śmiertelności wśród wszystkich zaburzeń psychicznych. U osób z ED występują napięte relacje międzyludzkie, trudności w regulowaniu emocji, nasilone okresy przygnębienia i niepokoju oraz spadki w funkcjonowaniu zawodowym, co nie ułatwia procesu leczenia. Biorąc pod uwagę dużą częstość występowania ED i związane z nimi konsekwencje, zadaniem specjalistów zajmujących się terapią jest ocena, jakie interwencje są związane z pożądanymi wynikami leczenia [4]. W ciągu prawie 30 lat badań prowadzonych w celu zapobiegania zaburzeniom odżywiania i problemom z obrazem ciała wiele osiągnięto, ale wciąż nie opracowano dostatecznie zadowalającej terapii. Leczenie zaburzeń odżywiania wymaga współdziałania multidyscyplinarnego zespołu specjalistów. Po zdiagnozowaniu zaburzenia odżywiania należy najpierw wziąć pod uwagę czynniki psychospołeczne i kliniczne, a następnie dokonywać okresowych ponownych ocen. Rolą lekarza jest ocena powikłań medycznych, monitorowanie masy ciała i stanu odżywienia, pomoc w strategiach postępowania

innych członków zespołu oraz pełnienie funkcji koordynatora opieki. Dietetycy dostarczają informacji na temat zdrowej diety i planowania posiłków oraz mogą pomóc zespołowi w określeniu odpowiednich celów dotyczących masy ciała. Behawioralni pracownicy ochrony zdrowia przeprowadzają terapię poznawczą, terapię interpersonalną lub rodzinną i mogą pomagać w farmakoterapii. Można zastosować podejście stopniowej opieki, w której początkowa interwencja zależy od potrzeb pacjenta i dostępnych zasobów terapeutycznych [5, 6]. ED są podobne w przypadku mężczyzn i kobiet, ponieważ osoby obu płci zgłaszają podobny poziom niezadowolenia z obecnej sytuacji życiowej. Stosunek występowania AN i żarłoczości psychicznej (BN ang. Bulimia Nervosa), chorób współistniejących i zachorowalności psychospołecznej jest bardzo podobny niezależnie od płci [7]. ED stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia i zdrowia pacjenta. W przypadku AN współczynnik śmiertelności wynosi 5 na 1000 osób (nieco wyższy w badaniach samych kobiet), u pacjentów z innymi niespecyficznymi zaburzeniami odżywiania (EDNOS ang. eating disorders not otherwise specified) wynosi 3 na 1000, u pacjentów cierpiących na BN - 1,7 na 1000 pacjentów. Wszystkie zaburzenia odżywiania wiążą się z podwyższonym ryzykiem zgonu, ale przy AN jest to najbardziej uderzające [8]. 1 na 5 osób z AN, które zmarły, popełniło samobójstwo, co podkreśla jak dramatyczny jest to stan dla chorego. Ustalono, że młodszy wiek i dłuższy pobyt w szpitalu przy pierwszej hospitalizacji wiąże się z lepszym rokowaniem, a współistniejące choroby psychiczne i somatyczne pogarszają rokowanie pacjentów z ED. Odnotowano korelację między wystąpieniem ED a byciem wegetarianinem. Przyszłe badania powinny badać wegetarianizm i zaburzenia odżywiania a wyzdrowienie w dłuższej perspektywie, aby lepiej zrozumieć, czy faktycznie objawy zaburzeń odżywiania i wegetarianizm mogą się wzajemnie napędzać [9, 10]. Choroby psychiczne są właściwie normą u osób z zaburzeniami odżywiania. Zaburzenia z napadami objadania się często współwystępują z nadużywaniem substancji psychoaktywnych. Napadowe objadanie się jest również często porównywane z nałogami, w oparciu o dowody, że mają one wspólne cechy (eskalacja częstości zachowań, ambiwalencja wobec leczenia i częste nawroty) [11]. Młodzież z ED ma znacznie podwyższone ryzyko zaburzeń lękowych, objawów sercowo-naczyniowych, chronicznego zmęczenia, przewlekłego bólu, zaburzeń depresyjnych, ograniczeń w aktywności spowodowanych złym stanem zdrowia, chorobami zakaźnymi, bezsennością, objawami neurologicznymi i samobójstwami. ED w okresie dojrzewania może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia szerokiego zakresu problemów ze zdrowiem fizycznym i psychicznym we wczesnej dorosłości. Niestety, jedynie

niewielki odsetek chorych otrzymuje pomoc psychiatryczną. Wiele osób cierpiących na ED nie reaguje na ostre, krótkoterminowe modele leczenia [12, 13], dlatego trzeba rozwijać nowe terapie, żeby zwiększyć wyleczalność. Średni czas trwania choroby wynosi około 6 lat. Według niektórych badań, młode kobiety są najbardziej narażone na AN i BN. Częstość zachorowań związanych z ED rośnie w krajach o wysokich dochodach, szczególnie w połączeniu z otyłością [14]. AN i BN to poważne zaburzenia, których etiopatogeneza jest wciąż nieznaną. Cechy kliniczne sugerują, że ED mogą rozwijać się jako zespoły zależne od nagrody, ponieważ spożywanie mniejszej ilości pokarmu jest postrzegane jako satysfakcjonujące w przypadku AN, podczas gdy spożywanie dużych ilości pokarmu podczas epizodów objadania się w BN ma na celu zmniejszenie negatywnych stanów emocjonalnych pacjenta [15].

2. ANOREKSJA

2.1. Występowanie

AN występuje z częstością 1–2% i jest około dziesięciokrotnie częstsza u kobiet niż u mężczyzn. Typowy wiek zachorowania na AN to okres między 13. a 19. rokiem życia. Czas trwania choroby różni się znacznie i waha się od 3 do 10 lat [1, 16]. Inne badania wskazują na podobne wartości: wśród kobiet z częstością 0,5–1%, a wśród mężczyzn 0,05–0,1%. Ocenia się, że w Polsce dotyczy od 0,8% do 1,8% populacji dziewcząt poniżej 18 roku życia. Częstość ta wzrasta do 3,7%, jeśli uwzględnimy występowanie postaci choroby niespełniających wszystkich kryteriów diagnostycznych, dlatego jednym ze sposobów przechwytywania większej liczby populacji byłoby rozszerzenie kryteriów. Po 25. roku życia częstość występowania anoreksji maleje, ale należy zaznaczyć, że występowanie tej choroby opisywano u osób w każdym wieku. Biorąc pod uwagę uwarunkowania geograficzne, najwięcej zachorowań na anoreksję odnotowuje się w Europie (zwłaszcza Zachodniej) i Ameryce Północnej, Japonii oraz wśród społeczności rasy białej Afryki Południowej. AN jest jednym z najczęstszych przewlekłych zaburzeń występujących w okresie dojrzewania - przynajmniej tak częstym jak cukrzyca typu 1 [14, 17, 18].

2.2. Etiopatogeneza

Chory dąży do bardzo intensywnego, chorobowego ograniczenia masy ciała. Towarzyszy temu nieprawidłowa ocena własnego wyglądu i lęk przed

przybraniem na wadze. Czynnikiem uruchamiającym bezpośrednio proces chorobowy jest najczęściej uraz psychiczny. U osób chorujących na AN podkreśla się również rolę nieprawidłowych relacji wewnątrzrodzinnych. Charakterystyczne cechy u chorych na AN to cechy osobowości perfekcjonistycznej o skłonnościach obsesyjno-kompulsywnych, rzadziej jadłowstręt występuje u dziewcząt o cechach osobowości schizoidalnej lub histrionicznej. Nadmierna koncentracja na własnym wyglądzie i kaloryczności posiłków prowadzi często zaburzeń afektywnych pod postacią depresji i stanów dysforii. Współistnienie zaburzeń depresyjnych i lękowych pod różną postacią towarzyszy objawom jadłowstrętu w 50–75% przypadków. Najbardziej oczywistym objawem jest zmniejszenie masy ciała, a u dzieci brak przyrostu wagi. Osoba chora narzuca sobie postępowanie mające na celu zmniejszenie masy ciała przez unikanie „tuczącego pożywienia”. Głodzenie się prowadzi do wieloukładowych zaburzeń endokrynnych, które przejawiają się u kobiet zanikiem miesiączkowania, a u mężczyzn utratą seksualnych zainteresowań i potencji. Innymi niezwykle istotnymi objawami są: zwolnienie czynności serca, obniżenie ciśnienia tętniczego i temperatury ciała, spłaszczenie załamek ST w zapisie EKG, utrudnienie przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, wystąpienie obwodowych obrzęków, pojawienie się na ciele owłosienia pod postacią meszku, suchość skóry z tendencją do żółtego zabarwienia w wyniku karotenemii, bóle brzucha, stany zapalne żołądka i dwunastnicy, podwyższone stężenie cholesterolu i frakcji LDL, osłabienie siły mięśniowej z zanikami mięśni, odwapnienie kości prowadzące do osteoporozy, obrzęk ślinianek przyusznych [1]. U około 20-30% pacjentów z AN rozwija się uporczywa i czasami trwająca całe życie postać choroby, często przerywana serią nieudanych terapii. Pacjenci z AN zgłaszają poczucie marginalizacji i często dystansują się od ośrodków terapeutycznych, które są źle przygotowane do zaspokojenia ich potrzeb [16]. Jedną z możliwych przyczyn tak rzadkiego diagnozowania AN wśród mężczyzn może być brak zaniku miesiączki. Wraz z mniejszą gotowością do szukania profesjonalnej pomocy, późniejszym dojrzewaniem płciowym może to także być przyczyną późniejszego rozpoznawania anoreksji wśród mężczyzn. W historii pacjentów z anoreksją wśród mężczyzn częstsze są przypadki uprawiania zawodowego czy pół-zawodowego sportu, szczególnie lekkoatletyki i kolarstwa przed rozpoznaniem choroby. Mężczyźni również częściej niż kobiety stosują wyczerpujące ćwiczenia fizyczne w celu redukcji wagi, rzadziej natomiast zażywają środki przeczyszczające i odchudzające, rzadziej także sprawdzają swoją wagę. Także cel kontroli swojego jedzenia i odchudzania wydaje się różnić

obie płcie. Mężczyźni częściej koncentrują się na osiągnięciu odpowiedniej sylwetki niż bezpośrednio na redukcji swojej wagi [19].

2.3. Anoreksja ciążowa

Anoreksja ciążowa cechuje się objawami identycznymi jak w przypadku AN. Chore kobiety kontrolują masę ciała, by ograniczyć wpływ ciąży na wygląd zewnętrzny. Wiąże się to z ryzykiem ujawnienia niedoborów białka, witamin i mikroelementów potrzebnych dziecku do prawidłowego rozwoju oraz matce w przygotowaniu się do porodu, porożu i okresu karmienia piersią. Dodatkowo wzmożona aktywność fizyczna, zwłaszcza w III trymestrze ciąży może być przyczyną innych niepokojących objawów jak: zawroty głowy czy tachykardia. Jedną z możliwych przyczyn występowania tego zaburzenia jest fakt, że media chętniej upowszechniają szczupłe sylwetki kobiet, które nawet w trakcie ciąży zachowały nienaganną figurę lub w bardzo krótkim czasie po porodzie wróciły do dawnej sylwetki i aktywności zawodowej. Niektóre źródła wskazują również, że przyczyną może być podświadoma niechęć do posiadania dziecka. W związku z tym problem ten dotyczy przede wszystkim kobiet, których wygląd zewnętrzny jest związany z wykonywanym zawodem, są osobami publicznymi oraz kobiet, które w przeszłości były anorektyczkami. U zdrowej kobiety także mogą wystąpić objawy anoreksji w okresie ciąży – tylko w takich przypadkach nasuwa się pytanie, czy rzeczywiście była wcześniej zdrowa, czy po prostu stres związany z ciążą wywołał pojawienie się objawów AN [17].

2.4. Jadłowstręt psychiczny atypowy

Jadłowstręt psychiczny atypowy jest rozpoznawany, gdy obraz kliniczny zbliżony jest do typowej anoreksji, lecz nie występują podstawowe objawy niezbędne do rozpoznania AN, jak lęk przed otyłością czy zahamowanie menstruacji lub w przypadkach, gdy występują wszystkie typowe objawy AN, ale w niewielkim nasileniu. Osoba chorująca na to schorzenie ma świadomość, że jest patologicznie chuda, jednak nie może przerwać restrykcji dietetycznych. Postać ta występuje znacznie częściej u chłopców niż u dziewcząt. W obu grupach obserwuje się zmniejszanie masy ciała, jednak u chłopców utrata masy ciała ma na celu wypracowanie „męskiej sylwetki”: szerokich ramion oraz wąskiej talii i bioder, a u dziewcząt wskaźnikiem satysfakcji są niskie wskazania masy ciała [17].

2.5. Śmiertelność

Krótki przebieg choroby, wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia zapewniają lepsze rokowania. Dobre rokowanie dotyczy osób do 18. roku życia, a po 24. roku życia rokowanie znacznie się pogarsza. Umieralność w grupie osób z anoreksją wynosi 10%. Połowa pacjentów umiera z powodu powikłań w wyniku głodzenia się, a około jedna trzecia popełnia samobójstwa. Śmiertelność jest prawie dwukrotnie wyższa u osób z zaburzeniami odżywiania niż w populacji ogólnej i prawie sześciokrotnie wyższa u osób z AN. U osób w wieku od 15 do 24 lat ryzyko zgonu z powodu jadłowstrętu psychicznego jest wyższe niż w przypadku innych poważnych chorób w okresie dojrzewania, takich jak astma czy cukrzyca typu 1 [1, 14, 17].

3. BULIMIA

3.1. Występowanie

BN występuje przede wszystkim w krajach o ustabilizowanej sytuacji ekonomicznej. Na BN chorują głównie kobiety w wieku od 18 do 25 lat, chociaż niektóre objawy mogą wystąpić już wcześniej. Niektóre źródła sugerują, że występowanie BN mogło się zmniejszyć od początku lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku [1, 8].

3.2. Etiopatogeneza

BN cechuje się epizodami niekontrolowanego, nadmiernego spożywania pokarmu, prowadzącymi do poczucia winy, depresji i gniewu na siebie samego. Wśród pacjentów z BN wyodrębnić można dwa typy: a) „przeczyszczający”, w którym dochodzi do regularnego prowokowania wymiotów lub używania środków przeczyszczających, odwadniających lub lewatyw; b) „nieprzeczyszczający”, gdzie dochodzi do stosowania innych nieprawidłowych zachowań kompensacyjnych, takich jak poszczenie lub uprawianie bardzo intensywnych ćwiczeń fizycznych. Stanowi próbę pogodzenia dwóch dominujących w mediach tendencji: mody na nieograniczoną konsumpcję (także środków spożywczych) oraz mody na utrzymanie szczupłej, wysportowanej sylwetki ułatwiającej sukces życiowy. Zachowania bulimiczne pozwalają początkowo pogodzić obie sprzeczne tendencje, likwidując jednocześnie poczucie winy z powodu nadmiernego przyjmowania kalorii. Nadmierne zwracanie uwagi na wagę

i wygląd ciała, będący jednym z kryteriów bulimii, wynika w dużej mierze z uwarunkowań kulturowych. Czynniki ryzyka w BN to również patologiczne relacje wewnątrzrodzinne. Charakterystycznymi cechami osobowości chorych na BN są impulsywność i labilność emocjonalna. Powoduje ona większą podatność na inne zaburzenia kontroli zachowań impulsywnych, takie jak skłonność do hazardu, nadużywanie leków lub środków psychoaktywnych i alkoholu, lekkomyślność w nawiązywaniu kontaktów. Wśród części pacjentów z BN spotyka się takie cechy osobowości, jak: perfekcjonizm i obsesyjność, co stanowi cechy spotykane również w anoreksji. Objawy somatyczne w BN to m.in. niedobór potasu i chloru, zaburzenia rytmu serca, obrzęk ślinianek przyusznych, próchnica zębów, nadżerki w okolicy dziąseł zębów trzonowych oraz owrzodzenia jamy ustnej, gardła, przełyku, niedokrwistość, a u kobiet również zaburzenia cyklu miesięczkowego i torbiele jajników [1]. Bulimia jest później rozpoznawana wśród mężczyzn. Mężczyźni częściej niż kobiety przed wystąpieniem objawów mają nadwagę, częściej także przyznają się do objadania, jednak z drugiej strony to kobiety częściej mają poczucie utraty kontroli nad swoim odżywianiem. Ta subiektywna utrata panowania nad swoim zachowaniem może być przyczyną częstszego i bardziej nasilonego odczuwania poczucia winy wśród kobiet z bulimią. U mężczyzn z BN natomiast częściej występuje nadużywanie bądź uzależnienie od substancji psychoaktywnych. Kobiety wydają się stosować zachowania bulimiczne, by nie dopuścić do pojawienia się negatywnej emocji, podczas gdy mężczyźni raczej stosują je do bezpośredniego rozładowania już obecnej emocji. Mężczyźni częściej mają epizody objadania się, podczas których zjadają zazwyczaj większe ilości pokarmów niż kobiety. W związku z tym w grupie mężczyzn jest większy odsetek osób z otyłością niż wśród kobiet. Jednak podobnie jak w bulimii, to kobiety częściej odczuwają poczucie winy oraz niezadowolenie z własnego ciała [19].

4. INNE ZABURZENIA

Inne określone zaburzenia odżywiania się (OSFED, ang. Other Specified Feeding or Eating Disorder) to poważne choroby psychiczne, często związane z ciężkimi powikłaniami zdrowotnymi i przewlekłym, opornym na leczenie przebiegiem. OSFED jest diagnozą stosowaną, gdy dana osoba akceptuje zaburzone zachowania żywieniowe lub patologię związaną ze znacznym dystresem lub upośledzeniem funkcjonalnym, ale objawy nie spełniają kryteriów określonej diagnozy zaburzeń odżywiania [20]. Do schorzeń, które łączą zaburzenia snu z zaburzeniami odżywiania, należą: NES (ang. night eating syndrome),

SRED (ang. sleep-related eating disorder), zespół Kleine-Levina, bulimia z nocnym jedzeniem, zespół gwałtownego objadania się (BED ang. binge eating disorder) oraz zaburzenia dysocjacyjne. W skład zespołu psychopatologicznego określanego jako NES wchodzi: zaburzenia snu w postaci bezsenności 3 razy w tygodniu i częściej, nadmierne wieczorne łaknienie (spożywanie przynajmniej połowy dziennej racji żywnościowej po godzinie 19.00). Jedzenie jest spożywane kompulsywnie, a łaknienie trudne do pohamowania, następnego dnia zwykle pacjent nie pamięta że takie zdarzenie miało miejsce. Stwierdzono, że u około 1/3 cierpiących na ED współistnieje NES. Rozpowszechnienie NES u osób otyłych wynosi około 10%, natomiast w grupie badanych z prawidłową masą ciała około 0,4%. Etiologia NES nie została do końca wyjaśniona (prawdopodobne podłoże genetyczne). Również nadmierne narażenie na stres sprzyjało występowaniu zaburzenia. Według modelu poznawczego pacjent przez kompulsywne jedzenie uzyskuje stan, który chroni go przed doświadczaniem pustki czy braku spełnienia. Zespół jedzenia nocnego jest źródłem znacznego stresu przewlekłego, choć nie można zaliczyć go do pierwotnych zaburzeń psychicznych. Pacjenci skarżą się na zmęczenie, często towarzyszy im poczucie winy, wstydu. Chorzy często cierpią na zaburzenia depresyjne i lękowe, niskie poczucie wartości. BED występuje częściej u mężczyzn i osób starszych [8, 21]. Ortoreksję można podejrzewać, kiedy zaburzenia dotyczące wyboru produktów spożywczych nie mają charakteru przejściowego, lecz trwają przez długi okres czasu oraz mają negatywny wpływ na życie, które całkowicie staje się podporządkowane „zdrowej” żywności. Obecnie zwraca się dużą uwagę na jakość i ilość spożywanych produktów, które powinny być tak dobrane, aby ich wpływ na nasz organizm był pozytywny, zapewniając życie w zdrowiu. Jednak nadmierna koncentracja na żywności może stać się przyczyną wielu groźnych zaburzeń i w konsekwencji prowadzić do sytuacji patologicznych. Ortoreksja jest nowo poznawanym zaburzeniem odżywiania. W najbardziej zaawansowanych przypadkach chorzy rezygnują ze spożywania jakiejkolwiek żywności [22]. Mężczyźni cierpią często na bigoreksję. Typowym zachowaniem w tym schorzeniu jest dążenie uzyskania idealnej rzeźby ciała przez stosowanie intensywnych ćwiczeń, diet, stosowanie substancji stymulujących rozrost mięśni, przy jednoczesnym niezadowoleniu z osiągniętych rezultatów. Również częstym zaburzeniem u mężczyzn jest ortoreksja. Zaburzenia hormonalne u mężczyzn dotkniętych ED dotyczą głównie spadku popędu płciowego oraz utraty zainteresowań seksualnych. Diety i treningi wypełniają im pustkę emocjonalną, nadają sens ich życiu [17].

5. LECZENIE ED

5.1. Anoreksja

W związku z pogorszeniem rokowania i wysoką śmiertelnością po przekroczeniu 24. roku życia niezwykle ważne jest podjęcie szybkiej interwencji specjalistycznej. Najczęstszym błędem jest uleganie obawom pacjentki i rodziny przed leczeniem psychiatrycznym i przewlekanie próby leczenia domowego. Prowokowanie miesiączki może prowadzić do dalszej dysregulacji mechanizmów neuroreceptorowych i hormonalnych. Leczenie farmakologiczne należy stosować w przypadku towarzyszących objawów depresyjnych, obsesyjno-kompulsywnych lub lękowych. Trwałe wyleczenie spotyka się u około 40% pacjentów, 40% balansuje na pograniczu normy i obniżonej masy ciała, a u około 20% poprawa nie następuje [1]. Powszechnie przyjmuje się, że długi czas trwania choroby zapowiada złe rokowanie i złe wyniki leczenia AN, jednak badania dotyczące skutków czasu trwania choroby przyniosły zaskakująco mieszane wyniki. Długoterminowe badania obserwacyjne obejmujące okresy przekraczające 30 lat ujawniają trajektorię choroby charakteryzującą się coraz większym odsetkiem osób, które zostały wyleczone z AN w długim okresie. Wiadomo, że około 30% pacjentów z AN wraca do zdrowia w pierwszej dekadzie choroby, a najnowsze dane sugerują, że około jedna trzecia pacjentów z AN obserwowanych przez drugą dekadę również wyzdrowieje. Takie obserwacje podważają złowieszczy pogląd, że osoby długo zmagające się z AN mają nikłe szanse na wyzdrowienie. Wielu pacjentów z AN może odnieść spore korzyści ze zorganizowanego, krótkoterminowego leczenia. Leczenie specjalistyczne przynosi lepsze wyniki niż niespecjalistyczne. Terapia poznawczo-behawioralna przystosowana do AN może zmniejszać nawroty, a wspomagające stosowanie olanzapiny może zwiększać przyrost masy ciała i redukcję objawów [16]. Z powodu braku jednoznacznych czynników ryzyka wywołujących chorobę najczęściej niemożliwe jest podjęcie leczenia przyczynowego. Proces leczenia wymaga współpracy interdyscyplinarnego zespołu specjalistów: internisty, psychiatry, dietetyka, psychoterapeuty, jak również w zależności od rodzaju zaburzeń towarzyszących – kardiologa i endokrynologa. Główne cele leczenia anoreksji to przywrócenie prawidłowej masy ciała oraz leczenie ewentualnych fizycznych następstw długotrwałego niedożywienia, leczenie problemów psychicznych związanych z zaburzonym odżywianiem się, próba wyeliminowania zaburzeń myślenia i nieprawidłowych relacji społecznych. Hospitalizacja stwarza możliwość odizolowania chorej osoby od środowiska,

w którym wykształciła się choroba. Leczenie obejmuje głównie psychoterapię. Jest to podstawowa forma leczenia AN, ponieważ, podobnie jak inne ED, jest to zaburzenie przede wszystkim emocjonalne. W zależności od konkretnego przypadku stosuje się terapię indywidualną, grupową lub rodzinną. Leczenie żywieniowe polega na ocenie sposobu. Zwraca się uwagę na błędy w sposobie żywienia i informuje się pacjenta, jak powinno to prawidłowo wyglądać. Farmakoterapia odgrywa w leczeniu anoreksji niewielką rolę, wykorzystywana jest w przypadkach z towarzyszącymi objawami depresyjnymi, obsesyjno-kompulsyjnymi lub lękowymi. Leki należy stosować ostrożnie, zwłaszcza przy znacznym niedoborze masy ciała [17].

5.2. Bulimia

Wczesne rozpoznanie i podjęcie leczenia jest najważniejszym czynnikiem determinującym rokowanie. Leczenie może być prowadzone ambulatoryjnie. Wskazaniem do hospitalizacji jest duża częstość napadów objadania się i prowokowania wymiotów (codziennie lub kilka razy dziennie), znaczne niedobory potasu i fosforu z zaburzeniami krążenia oraz dołączenie się zaburzeń nastroju pod postacią depresji i myśli samobójczych. Plan żywienia powinien zawierać częste, ale niewielkie porcje pokarmu przyjmowane co 3–4 godziny w celu niedopuszczenia do hipoglikemii prowokującej napad głodu. Wskazaniami do podjęcia leczenia farmakologicznego są częste napady objadania się (kilka razy dziennie), współistniejąca depresja, brak autodyscypliny lub niepełny efekt oddziaływań psychoterapeutycznych. W związku z potwierdzoną rolą nieprawidłowej czynności układu serotonergicznego w patomechanizmie bulimii farmakoterapia oparta jest na zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotonergicznym. Jedynym lekiem, którego skuteczność została potwierdzona w badaniach, jest fluoksetyna [1]. Leki przeciwdepresyjne mają znikomy wpływ i są mało akceptowalne. Leczenie szpitalne i stacjonarne jest w wielu krajach kosztowne i zarezerwowane dla osób z najcięższą postacią choroby. We wszystkich przedziałach wiekowych i przy najlepszych dostępnych metodach leczenia, wskaźniki wyzdrowienia po 1–2 latach obserwacji wahają się od 13 do 50% w ostatnich badaniach [16].

5.3. Inne zaburzenia

Przy podejrzeniu NES należy skierować pacjenta do poradni leczenia zaburzeń snu, gdzie konieczne jest wykonanie badania EEG, EMG, EOG.

Terapia behawioralna, hipnoterapia i biofeedback okazały się ogólnie nieskuteczne. Niemniej jednak badania wskazują na znaczenie psychologicznego wsparcia jako dodatku do stosowanej farmakoterapii. Korzystną rolę może również odgrywać nauka technik relaksacji. Objadanie się przez chorych bogatymi w węglowodany przekąskami skłania do próby poprawy snu i nastroju przez podniesienie stężenia serotoniny. Istnieją doniesienia na temat korzystnej roli terapii światłem, przy okazji której obserwowano również utratę masy ciała u otyłych cierpiących na NES ze współistniejącą depresją. Obniżenie stężenia melatoniny i leptyny u osób z NES może sugerować możliwość zastosowania u tych chorych ich suplementacji [21].

6. INNOWACYJNE TERAPIE

Rola motywacji i autonomii w leczeniu i wyleczeniu ED jest przedmiotem wielu dyskusji. Autonomia w leczeniu odnosi się do idei, że pacjent przyjmuje odpowiedzialność za swoje zachowania, działania i wybory, a to daje również prawo do podejmowania świadomych wyborów dotyczących leczenia. Szczególnie w sytuacjach, gdy pacjent nie chce lub nie może wyrazić zgody na zalecenia dotyczące leczenia, lekarze często podejmują krytyczne decyzje dotyczące opieki nad pacjentem, takie jak narzucone leczenie czy wymuszone karmienie. Takie sytuacje zdarzają się często w sytuacjach, kiedy leczenie może być bardziej ustrukturyzowane i oparte na nieprzewidzianych zachowaniach, które zmniejszają autonomię pacjenta. Chociaż te wysoce zorganizowane środowiska mogą odgrywać kluczową rolę w przywracaniu pacjentom zdrowia, istnieje obawa, że obowiązkowe lub wymuszone leczenie szkodzi zaufaniu do terapii niezależnie od metody leczenia i zmniejsza prawdopodobieństwo, że dalsze leczenie będzie skuteczne. W przypadku chorób współistniejących, takich jak nadużywanie narkotyków, zespół stresu pourazowego lub zaburzenia nastroju, ważne jest, aby rozważyć, czy należy zająć się obydwojema zaburzeniami jednocześnie, a jeśli nie, to które zaburzenie należy leczyć w pierwszej kolejności. Niestety, leczenie sekwencyjne może prowadzić do pogorszenia lub nawrotu objawów w jednym zaburzeniu w miarę poprawy drugiego, a gorsze wyniki leczenia u pacjentów z chorobami współistniejącymi sugerują, że objawy jednego zaburzenia mogą przeszkadzać w wyzdrowieniu z drugiego, dlatego ważne jest stosowanie modeli opieki koordynowanej, co mogłoby poprawić skuteczność leczenia, skrócić jego czas i koszty. Leczenie jest najskuteczniejsze, gdy jest oparte na współpracy i zależy od indywidualnej autonomii pacjenta [20]. Terapie psychologiczne oparte na dowodach (EBPI ang. evidence-based

psychological therapies) stanowią ogromny postęp w badaniach. Ustanowiono wiele opartych na dowodach metod leczenia zaburzeń odżywiania, w tym kognitywną terapię behawioralną i terapię opartą na rodzinie, które zostaną omówione poniżej. Zdecydowana większość EBPI opiera się na modelu świadczenia usług polegających na indywidualnym leczeniu prowadzonym przez lekarza psychiatrycznego i zwykle w specjalnych warunkach. Należy dążyć do zapewniania zindywidualizowanej opieki dla osób leczonych z powodu ED. Podkreśla się znaczenie rozwoju i zakłóceń tożsamości w ryzyku wystąpienia ED, a tym samym w kształtowaniu przyszłych programów profilaktycznych [23, 24].

6.1. Integracja rodzinna

Złotym standardem leczenia nastolatków z ED jest obecnie terapia oparta na rodzinie (FBT, ang. Family-Based Treatment). Filozofia FBT głosi, że rodzice powinni być centralnie zaangażowani w powrót do zdrowia dziecka, zapewniając trwały czynnik zmiany, który utrzymuje się poza jakimkolwiek kontekstem leczenia. Niemniej, pomimo pojawiających się dowodów wskazujących, że mechanizmy remisji objawów w FBT wydają się być napędzane przez umożliwienie rodzicom przejęcia kontroli nad jedzeniem dziecka, wyższy poziom opieki charakteryzuje się zwykle zmniejszonym zaangażowaniem rodziców w proces powrotu do zdrowia [14, 20]. Integracja rodzinna mogłaby pozwolić na różnorodne znaczące interwencje, począwszy od dokładnych przeglądów historii leczenia, psychoedukacji na temat zaburzeń odżywiania, rodzinnego pogodzenia się z ciężkością choroby i ogólnego wsparcia rodziny. Trzeba zwrócić uwagę na uporczywe trudności często napotymane w leczeniu SE-AN (ang. severe and enduring anorexia nervosa), w tym poważne nagłe przypadki psychiatryczne i medyczne oraz powtarzające się cykle znaczących zmian behawioralnych, po których następował poważny nawrót. W związku z tym pojawiały się obawy, że pacjenci otrzymywali pomoc o niewystarczającej sile do uzyskania trwałej poprawy [16]. FBT jest obecnie lekiem pierwszego rzutu zalecanym przez większość międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia AN i BN. FBT jest leczeniem ambulatoryjnym, a wiele kluczowych aspektów tego podejścia, przede wszystkim zaangażowanie rodziców, może być pomocnych w bardziej intensywnych programach. FBT jest potencjalnie przydatne w leczeniu zaburzeń odżywiania u dzieci i młodzieży, zanim staną się one silnie objawowe. Bardzo krótka interwencja podobna do FBT doprowadziła do objawowej poprawy w wielu subklinicznych przypadkach.

Zwiążność interwencji zwiększa jej potencjał jako podejścia do prewencji wtórnej, ponieważ prawdopodobnie zwiększa wykonalność i akceptowalność [25].

6.2. Terapie behawioralna

W badaniach porównano skuteczność dostosowanej formy kognitywnej terapii behawioralnej dla jadłowstrętu psychicznego (CBT-AN ang. cognitive behavioral therapy for anorexia nervosa) z zaadaptowaną formą specjalistycznego wspomagającego leczenia klinicznego w przypadku AN (SSCM-AN ang. specialist supportive clinical management for anorexia nervosa). W obu terapiach priorytetowo traktowano poprawę jakości życia i redukcję szkód, a nie przyrost masy ciała i redukcję objawów. Obie terapie przyniosły poprawę jakości życia i przy okazji spowodowały niewielki przyrost masy ciała oraz zmniejszenie objawów zaburzeń odżywiania do 1 roku po leczeniu. Młodszy wiek, niższa chroniczność choroby i lepsze przystosowanie społeczne na początku badania przewidywały lepsze wyniki terapii. Wyniki pokazują, że SE-AN można leczyć i wskazują na znaczenie projektowania terapii, które optymalizują zaangażowanie pacjenta. Szereg interwencji behawioralnych, które pojawiły się w badaniach nad ostrą AN wykazują skuteczność dla leczenia SE-AN. Leczenie, w którym zastosowano opiekę wspomagającą i komponenty poznawcze, wiązało się z wysokimi ocenami satysfakcji pacjentów i personelu oraz dobrymi wynikami w zakresie bezpieczeństwa medycznego. Podobne podejście ambulatoryjne oferowało leczenie pacjentom w ich społecznościach, wykorzystując cele (ustalane przez samych pacjentów) skoncentrowane na zarządzaniu objawami, rozwijaniu umiejętności oraz zrozumieniu korzyści i ryzyka związanego z objawami. Po 25 miesiącach u pacjentów z przewlekłą postacią choroby wykazano znaczną poprawę w zakresie objawów ED i masy ciała, ale nie jakości życia. W podobnym duchu oceniono skuteczność multidyscyplinarnego podejścia opartego na opiece (szpitalnej, a następnie ambulatoryjnej) u dorosłych z AN, u których opisano ciężkie objawy lub brak poprawy leczenia ambulatoryjnego. Interwencja obejmowała program interwencji indywidualnych, grupowych i rodzinnych, który pozwolił na ustalenie ustrukturyzowanych krótkoterminowych celów, zwrócenie uwagi na zajęcia rekreacyjne i reintegrację społeczną oraz pracę z członkami rodziny i partnerami. Wyniki pokazały, że 44% pacjentów zostało sklasyfikowanych jako „w remisji” w 4-letnim okresie obserwacji po leczeniu [16]. Interwencje behawioralne w leczeniu zaburzeń odżywiania pomagają pacjentom zmienić ich niepożądane zachowania i myśli. Wczesnym krokiem w leczeniu jest ocena motywacji pacjenta do zmiany.

Pacjenci z zaburzeniami odżywiania są często ambiwalentni co do zmiany, ale lekarze mogą być w stanie zwiększyć ich motywację. Leczenie ma na celu uświadomienie pacjentom funkcji zaburzonego odżywiania; zwiększenie zdrowych nawyków żywieniowych i wyeliminowanie niezdrowej diety. Ponieważ pacjenci spełniający kryteria objadania się to zazwyczaj osoby z nadwagą lub otyłe, może być konieczne połączenie terapii mającej na celu ograniczenie napadowego objadania się ze strategiami odchudzania. CBT i inne psychoterapie, zwłaszcza terapia interpersonalna, są skuteczne w leczeniu pacjentów z BN. Pacjenci leczeni interwencjami behawioralnymi, zwłaszcza CBT, mają większe spadki częstości objadania się i przeczyszczania oraz psychologiczne cechy zaburzeń odżywiania niż pacjenci kontrolni. Osoby z bulimią często wykazują niezdrowy styl myślenia podobny do tych z anoreksją. Często dochodzi do negatywnej samooceny opartej prawie wyłącznie na obrazie i masie ciała oraz silnym dążeniu do chudości. W rezultacie pacjenci z bulimią często pomijają wzmianki o przeczyszczaniu lub innych zachowaniach kompensacyjnych, chyba że zostaną o to wyraźnie zapytani. Lekarz może dostosować strategię stosowaną w CBT, aby rozwiązać te problemy. Zadawanie pytań w celu zakwestionowania ich myśli może pomóc pacjentom w modyfikacji ich dysfunkcyjnych nawyków myślowych, a także niezdrowego odżywiania i zachowań kompensacyjnych. W leczeniu jadłowstrętu psychicznego powszechnie stosuje się wiele interwencji behawioralnych, jednak długoterminowa skuteczność tych terapii pozostaje niejasna. Oceniono ogólne dowody skuteczności leczenia jako słabe, z wyjątkiem psychoterapii dla nastolatków, która została oceniona jako umiarkowanie silna. Strategie pomocy nie są odpowiednie dla pacjentów z AN. Ponieważ pacjenci z AN rzadko identyfikują się samodzielnie, lekarze muszą pomóc im rozpoznać problemy z odżywianiem, zwiększyć motywację do leczenia i pomóc w koordynacji opieki. Wraz z przyrostem masy ciała, wysiłki terapeutyczne koncentrują się na modyfikowaniu myśli i przekonań dotyczących jedzenia, wagi, samoświadomości i kontroli, a także opracowywaniu strategii zapobiegania nawrotom [6, 26]. W przypadku bulimii i zaburzeń z napadami objadania się solidne interwencje poznawczo-behawioralne wykazują potwierdzoną skuteczność [14]. Terapia dialektyczno-behawioralna (DBT ang. dialectical behavior therapy) okazała się realną interwencją w różnych miejscach leczenia. DBT jest podejściem interwencyjnym, które integruje uważność i strategię akceptacji z tradycyjną terapią poznawczo-behawioralną. Doradcy sprzymierzeni z tym modelem postrzegają rozregulowanie emocjonalne jako wyłaniające się z kombinacji genetycznej podatności na intensywne doświadczenia emocjonalne i wczesnych doświadczeń kształtujących z ważnymi innymi

osobami w środowiskach unieważniających, a doradcy uważają je za podstawowe deficyty charakterystyczne w zdrowiu psychicznym jednostki. Praktycy DBT konceptualizują epizody zaburzeń odżywiania się jako próby złagodzenia emocji podczas doświadczania dysregulacji afektywnej. Kiedy zaburzone odżywianie nie jest w stanie złagodzić intensywnych przeżyć emocjonalnych, osoby te mogą próbować zintensyfikować tę nieprzystosowaną strategię, aby stworzyć poczucie homeostazy oraz poczucie kontroli i przynależności. Zasugerowano trzy czynniki, które utrzymują niewłaściwe zachowania, takie jak zaburzenia odżywiania i zachowania samookaleczające, na czele hierarchii strategii rozwiązywania problemów: (a) niska tolerancja na stres, (b) nieodpowiednie funkcjonalne zasoby radzenia sobie oraz (c) przekonanie, że samo niewłaściwe zachowanie jest realną strategią rozwiązywania problemów. Występowanie zaburzeń odżywiania ma poważne konsekwencje dla fizycznego, społecznego, zawodowego i relacyjnego funkcjonowania jednostki. Nielezione osoby mogą doświadczać wielu komplikacji zdrowotnych i są narażone na podwyższone ryzyko prób samobójczych. DBT otrzymało wstępne wsparcie jako potencjalnie skuteczna strategia jednoczesnego leczenia epizodów zaburzeń odżywiania i współistniejącej depresji [4]. Wprowadzenie diagnozy ARFID (ang. Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder) w 2013 roku uwidoczniło pewien problem kliniczny. Opisano zastosowanie FBT u trojga dzieci z ARFID, ilustrując, w jaki sposób można dostosować FBT do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta. Zaprezentowano też zastosowanie terapii poznawczo-behawioralnej opartej na ekspozycji w częściowym programie szpitalnym dla nastolatków z ARFID, podkreślając, że naruszenie oczekiwań poprzez ekspozycję może być kluczowym mechanizmem zmian. Zachęca się klinicystów do rozważenia potencjalnych negatywnych konsekwencji karmienia przez sondę nosowo-żołądkową u dzieci i młodzieży z ARFID. Wysuwa się również hipotezę, że selektywne jedzenie w ARFID może być podtrzymywane w szczególności przez wstręt, dlatego terapie oparte na ekspozycji mogą być skuteczne u niektórych osób z ARFID. Niedawny gwałtowny wzrost rozwoju nowych interwencji w leczeniu ARFID stanowi również ekscytującą okazję do rozważenia, czy i jak te postępy można wykorzystać do poprawy wyników leczenia osób z innymi restrykcyjnymi zaburzeniami odżywiania, takimi jak AN. Nowe spojrzenie na ARFID, które obejmuje wiele różnych i zróżnicowanych przesłanek ograniczenia żywności, może otworzyć nasze umysły na nowe pomysły interwencji [27].

6.3. Psychoterapia

Uczestnikom badania zaproponowano psychoterapie z krótkim, cyfrowym leczeniem. Pacjentów podzielono na dwie kategorie: osoby w „wczesnym stadium” oraz osoby reprezentujące „ciężki i trwały” etap. Kategorie podziału zostały określone na podstawie poziomu dystresu i czasu trwania choroby. Porównania wyjściowe między pacjentami we wczesnym stadium a pacjentami z rozwiniętym SE-AN wskazywały na gorsze przystosowanie społeczne i wyższą symptomatologię ED wśród pacjentów z rozwiniętym SE-AN. Porównanie ocen przeprowadzonych na początku badania i następnie po 12 miesiącach wskazało wyższe wskaźniki poprawy w zakresie dostosowania społecznego wśród „wczesnych etapów” pomimo, iż pacjenci na etapie ciężkim i trwałym mieli wyższy wskaźnik dostępu do usług intensywnych (leczenie stacjonarne lub dzienne) niż pacjenci z chorobą „we wczesnym stadium” [16]. Bakteryjny ClpB jest obecny w krążeniu ogólnoustrojowym ludzi, jego stężenie w osoczu było podwyższone u pacjentów z ED, co może być skorelowane z cechami psychiatrycznymi związanymi z ED. Wyniki te dodatkowo potwierdzają związek między bakteryjnym ClpB a patofizjologią ED. Ostatnio wiele uwagi poświęcono mikrobiomowi jelitowemu w kontekście jego roli w zdrowiu fizycznym i psychicznym. Badanie flory jelitowej pod kątem otyłości i zachowania może dostarczyć nowych informacji na temat etiologii i leczenia zaburzeń odżywiania. Występują różnice w charakterystyce mikrobiomu jelitowego u kobiet z różnymi poziomami BMI i aktywnością fizyczną [28, 29].

6.4. Neurostymulacja

Modele neurobiologiczne AN mają tendencję do skupiania się na zmiennej równowadze między mechanizmami neuronalnymi związanymi z nagrodą a hamującymi mechanizmami kontroli poznawczej. Modele te zmotywowały rozwój technik neurostymulacji (sondy chorobowe i metody leczenia). Neurostymulację zdefiniowano jako interwencję mającą na celu zmianę funkcji układu nerwowego za pomocą pól energetycznych. Współczesne metody neurostymulacji terapeutycznej wykorzystują szereg urządzeń do wzmacniania lub tłumienia aktywności mózgu i neuronów w leczeniu chorób, w tym nieinwazyjne metody powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS, ang. repetitive transcranial magnetic stimulation) i przezczaszkowej stymulacji prądem stałym (tDCS, ang. transcranial direct current stimulation) oraz chirurgiczna metoda głębokiej stymulacji mózgu (DBS, ang. Deep Brain

Stimulation). Kilka pojedynczych przypadków wykazało obiecujące wyniki, zmniejszając objawy ED, poprawiając nastrój i podejmowanie decyzji oraz są bezpieczne i dobrze tolerowane w AN. Przeprowadzono próbę pozornie podwójnie ślepej próby z randomizacją (RCT) obejmującą sesje rTMS u pacjentów z SE-AN. Terapia w znaczący sposób poprawiła nastrój i jakość życia pacjentów. Po 18 miesiącach zmiana nastroju została utrzymana, a niemal połowa z pierwotnej prawdziwej grupy rTMS odzyskała masę ciała w porównaniu z zaledwie 9,0% w grupie pierwotnie pozorowanej. Opóźnienie poprawy BMI może wynikać z opóźnionego wpływu TMS na neuroplastyczność. DBS polega na chirurgicznym wszczepieniu elektrod w docelowe struktury mózgu, aby umożliwić kontrolowaną, miejscową stymulację elektryczną. Procedura była badana jako opcja leczenia ciężkiej i odpornej na leczenie AN przez kilka różnych grup. Wyniki pokazują, że DBS może być realną opcją leczenia w SE-AN [16]. Dowody na stosowanie stymulacji mózgu w ED są obiecujące. Elektrowstrząsy mogą być użyteczne i bezpieczne w leczeniu ciężkich i opornych na leczenie pacjentów z AN. DBS to najnowsza i obiecująca technika stymulacji mózgu w przypadku ciężkiej i długotrwałej AN. Kolejnym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę, jest zmienność aktywności mózgu związana ze stanem metabolicznym. Stan odżywienia pacjentów z zaburzeniami odżywiania może wpływać na funkcje mózgu bardziej niż w przypadku jakiegokolwiek innego zaburzenia psychiatrycznego. Głód i stan odżywienia wpływają na zachowanie, funkcje poznawcze i objawy choroby. Stan odżywienia wpływa również na odpowiedź na leczenie, zwłaszcza na leki przeciwdepresyjne, które są mniej skuteczne u pacjentów z ostrymi chorobami i z niedowagą. Obiecująca strategia polega na stymulowaniu określonych obwodów związanych z zaburzeniami odżywiania oraz na funkcjonalnym zaangażowaniu obwodu docelowego poprzez zadania poznawcze lub terapie. Nieprawidłowości behawioralne napędzane procesami poznawczymi są dominującą cechą zaburzeń odżywiania. W BN i BED wydaje się, że proces podejmowania decyzji jest upośledzony. Zoptymalizowane zadanie prowokacyjne przed lub w trakcie stymulacji mózgu jest jednym z przyszłych wyzwań. W tym kontekście szansą może być powszechna dostępność środowisk gier w rzeczywistości wirtualnej, które można dostosować do zaburzeń (na przykład za pomocą wskazówek związanych z jedzeniem lub kształtem ciała). Badania sugerują, że obszary głębokie mózgu mogą być celowane w sposób nieinwazyjny, potencjalnie zwiększając liczbę pacjentów, którzy mogą skorzystać na stymulacji głębokiej mózgu ze względu na zmniejszenie ryzyka i perspektywę mapowania celów w głębi mózgu. Jednak ta obiecująca technika dowiodła swojej skuteczności jedynie w przypadku

mózgów gryzoni. Techniki stymulacji mózgu są wciąż w powijkach, jednak trwające badania powinny przynieść nowe informacje na temat optymalnych protokołów i celów stymulacji. Jest to główne źródło nadziei dla leczenia ED, w których kluczowe znaczenie ma rozwój alternatywnych metod leczenia [11].

6.5. Terapia „przyznania się”

Niedawno opracowano nowatorskie podejście do leczenia SE-AN, polegające na samodzielnym przyznaniu się pacjenta. W programie łóżka na oddziale szpitalnym dla dorosłych przeznaczone są do samodzielnego przyjęcia i wypisu. Kwalifikujący się pacjenci muszą przejść co najmniej jedną terapię szpitalną, a następnie zostać poddani obserwacji na oddziale. Pacjenci proszeni są o podpisanie umowy na samodzielne przyjęcie. Jakościowa analiza treści doświadczeń związanych z samodzielnym przyjęciem do szpitala pacjentów z AN ze średnim czasem trwania choroby 15 lat sugeruje, że dostęp do krótkich samoprzyjęć zwiększa poczucie bezpieczeństwa, wspiera rozwój zdrowych zachowań i pomaga zapobiegać dłuższym hospitalizacjom. W przeciwieństwie do placówek stacjonarnych, pacjenci spędzają noc, a czasem weekendy w domu, co pozwala im na utrzymywanie relacji społecznych i ćwiczenie umiejętności, których się uczą w miejscu odmiennym od miejsca leczenia. Pacjenci otrzymują codziennie posiłki, przekąski i terapię grupową, a także regularne spotkania z terapeutą, dietetykiem i psychiatrą. Wiele badań wykazuje, że pozytywne wyniki leczenia przy wypisie utrzymywały się lub poprawiały w okresie obserwacji [16, 20].

6.6. eTerapia

eTerapia ED jest nowością i dopiero niedawno stała się przedmiotem badań. Dużo uwagi poświęca się zastosowaniu jej jako środka leczenia depresji i zaburzeń lękowych. Badania wykazały, że leczenie komputerowe było związane ze zmniejszeniem psychopatologii zaburzeń odżywiania się wśród niektórych osób objadających się. W przyszłości interwencje eTerapii dla osób z zaburzeniami odżywiania mogą być wykorzystywane na wiele różnych sposobów. W systemach opieki zdrowotnej mogą służyć jako początkowe interwencje o niskiej intensywności, mogą być stosowane w warunkach niespecjalistycznych i być pierwszym krokiem w ramach leczenia stopniowego, tak jak ma to miejsce w leczeniu depresji [31]. Przeprowadzono badanie, gdzie sprawdzano, czy interwencja psychospołeczna oparta na Internecie może zapobiec

wystąpieniu ED u młodych kobiet zagrożonych wystąpieniem ED. W trakcie obserwacji u uczestników wystąpiły subkliniczne lub kliniczne zaburzenia odżywiania. Wśród kobiet w wieku studenckim z problemami z dużą masą ciała i sylwetką 8-tygodniowa interwencja poznawczo-behawioralna oparta na Internecie znacznie zmniejszyła obawy o masę ciała oraz zmniejszyła ryzyko wystąpienia zaburzeń odżywiania. To pokazuje, że ED można zapobiegać w grupach wysokiego ryzyka [32]. Ogólnie dane sugerują, że cotygodniowe spotkania poświęcone wdrażaniu poprawy jakości były dobrze odbierane i przydatne, zarówno w kontaktach osobistych, jak i wirtualnych. Większe, wirtualne grupki były potencjalnie lepiej odbierane ze względu na przywrócenie poczucia struktury, wspólnej tożsamości i uczenia się podczas pandemii COVID-19. Spotkania w kontekście nowatorskich ścieżek klinicznych są cenne w tworzeniu wspólnej tożsamości, kultury i przestrzeni edukacyjnej [33].

Terapia ekspozycji na sygnały z wykorzystaniem wirtualnej rzeczywistości (VR-CET ang. Virtual Reality-Cue Exposure Therapy) zapewnia tradycyjną terapię ekspozycji na sygnały (CET) w środowisku wirtualnym. CET to podkategoria terapii ekspozycyjnej, która jest specyficzna dla zaburzeń odżywiania i związanych z substancjami. Obie techniki obejmują powtarzane, kontrolowane ekspozycje na odpowiednie bodźce. CET opiera się na klasycznym warunkowaniu, teorii uczenia się, która wyjaśnia, w jaki sposób może rozwinąć się zachowanie nieprzystosowawcze w odpowiedzi na wcześniej neutralne bodźce. Zgodnie z warunkowaniem klasycznym, wielokrotne parowanie bodźca neutralnego (bodźca warunkowego) z bodźcem (bodziec bezwarunkowy), który naturalnie wywołuje biologicznie silną odpowiedź (odpowiedź bezwarunkową), może ostatecznie skutkować podobną reakcją na bodziec neutralny, jak w przypadku bodźca silnego biologicznie (odpowiedź warunkowa). W CET głównym celem jest osłabienie więzi między wskazówkami (bodźcami warunkowymi) a odpowiedziami nieprzystosowawczymi (odpowiedzi warunkowane), co może maskować lub hamować początkowe uczenie się. W szczególności VR może zmniejszyć lęk związany z jedzeniem podczas i po ekspozycji na wirtualne jedzenie, pomagając zakłócić rekonsolidację niekorzystnych wspomnień związanych z jedzeniem. W VR-CET dla ED, pacjenci są wielokrotnie narażeni na emocjonalnie prowokujące sytuacje związane z jedzeniem, które zazwyczaj prowadzą do niewłaściwych zachowań. Ekspozycja jest planowana stopniowo i zaprojektowana tak, aby wyeliminować zachowanie ED. Pojawiają się nowe skojarzenia z lękiem i apetytami związanymi z jedzeniem w odpowiedzi na malejące z czasem bodźce. Zmiany emocjonalne mogą wystąpić po części z powodu modyfikacji dysfunkcjonalnego myślenia i zwiększonej

własnej skuteczności. Środowiska VR mogą być bardziej zbliżone do otoczenia, w którym mają miejsce problematyczne zachowania żywieniowe, w porównaniu z gabinetem lekarza lub ćwiczeniami wyimaginowanymi. Terapeuta może manipulować większą liczbą bodźców w środowisku VR niż w świecie rzeczywistym i personalizować zarówno wskazówki kontekstowe, jak i sensoryczne. Środowiska VR mogą być precyzyjnie dopasowane do hierarchii lęku pacjenta. Istnieją liczne dowody na to, że środowiska VR wywołują u pacjentów reakcje emocjonalne, behawioralne i fizjologiczne podobne do tych obserwowanych w sytuacjach rzeczywistych. 89% pacjentów wybrało VR zamiast ekspozycji *in vivo*, gdy mieli wybór. Dowody sugerują minimalne znane ryzyko związane z terapią ekspozycją na VR, co może zmniejszyć obawy o rozwój leczenia ukierunkowanego na wdrożenie. Integracja technologii VR z CBT prowadzi do znacznie lepszych wyników, z szybszymi efektami i lepszą konserwacją niż samo standardowe leczenie. Wdrożenie VR-CBT w rzeczywistych warunkach klinicznych może również sprzyjać zwiększonemu uczestnictwu pacjentów w leczeniu i zwiększeniu emocji związanych z leczeniem poprzez ich zaangażowanie w projektowanie ekspozycji opartych na VR. Doświadczenie sukcesu pacjenta w VR może zwiększyć jego poczucie własnej skuteczności, zwiększając pewność siebie w przełożeniu umiejętności terapeutycznych na rzeczywiste doświadczenia [34].

7. PRZESZKODY ZE STRONY PACJENTÓW W TRAKCIE LECZENIA

Zmiany w zachowaniach żywieniowych obejmują zmiany od jedzenia w nieuporządkowany, niezdrowy sposób do postrzegania jedzenia jako niezbędnych składników odżywczych dla organizmu. Reaktywność emocjonalna waha się od złości, irytacji i niekompetencji po pewność siebie, troskę i współczucie. Na przykład pacjent może założyć, że ze względu na wygląd świadczeniodawców osoba nie może ich zrozumieć. Pacjent może założyć, że atrakcyjny terapeuta nie byłby w stanie wczuć się w niego. Pacjent może również korelować pozytywny wygląd z innymi cennymi cechami, takimi jak dobre wykształcenie, kariera i postrzegane jako „doskonałe życie”. Pacjenci z zaburzeniami odżywiania mogą również mieć konkurencyjne myśli na temat swojego terapeuty tej samej płci. Mogą porównywać swoją skórę, włosy i ubranie podczas sesji. Ponadto, w wyniku tych porównań, pacjent może dokonać oceny zakłócającej terapię. Na przykład pacjent może postrzegać swojego terapeutę jako niekompetentnego, jeśli terapeuta ma nadwagę lub nie ubiera się modnie, ale

nigdy nie wyraża tych obaw. Zamiast tego mogą objawiać się jako uogólniony opór. Ważne jest, że uprzedzenia dotyczące masy ciała wśród specjalistów zajmujących się zaburzeniami odżywiania mogą być szkodliwe dla pacjentów, niezależnie od masy ciała ich pacjentów [35, 36].

8. FMRI I OBRAZOWANIE MÓZGU

Techniki obrazowania mózgu umożliwiły badaczom zmianę naszego rozumienia patofizjologii ED. Większość dotychczasowych badań neuroobrazowych koncentrowała się na AN. Przeprowadzono również badania neuroobrazowe na pacjentach z BN i BED. Funkcjonalne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (fMRI ang. functional Magnetic Resonance Imaging) jest techniką neuroobrazowania inferencyjnego stosowaną do oceny aktywności mózgu związanej z czasowymi zmianami regionalnego przepływu krwi w mózgu. Dzięki niskiemu poziomowi inwazyjności, powszechnej dostępności aparatów do rezonansu magnetycznego i wysokiemu poziomowi rozdzielczości przestrzennej fMRI stało się złotym standardem w ocenie funkcji neuronalnej zarówno u obecnie chorych, jak i zdrowych osób. fMRI można wykonać w połączeniu z paradygmatami, które mają na celu wskazanie obszarów mózgu związanych z patofizjologią ED oraz wyjaśnienie ich mechanizmów neuronalnych. Najpopularniejsze paradygmaty fMRI do określania zmian w odpowiedzi neuronalnej wykorzystują projekty związane z blokami lub projektami związanymi ze zdarzeniami. W projektach związanych z blokami różne warunki są przedstawiane i zmieniane naprzemiennie, aby kontrastować z różnicami w aktywacjach neuronowych między warunkami. Natomiast projekty związane ze zdarzeniami nie są przedstawiane w ustalonej kolejności i są losowe, z różnymi czasami pomiędzy bodźcami. Technika ta pozwala na modelowanie zmian sygnału fMRI w odpowiedzi na zdarzenia neuronalne związane z próbami behawioralnymi. fMRI można również wykorzystać do badania synchronicznej aktywności mózgu w celu określenia funkcjonalnej łączności między obszarami mózgu. Funkcjonalną łączność mierzy się podczas wykonywania zadania lub metodą fMRI bez bodźca, określaną jako fMRI w stanie spoczynku. Badania nad łącznością funkcjonalną doprowadziły do identyfikacji odrębnych, wielkoskalowych sieci mózgowych, które są rozumiane jako kierujące zachowaniem. Podejście wymiarowe może okazać się cenne w określaniu neurobiologicznych cech leżących u podstaw symptomatologii ED. Kontrola poznawcza odnosi się do procesów związanych z uważnym rozmieszczaniem zasobów uwagi i poznawczych w celu szybkiej reakcji na zmieniające się sytuacje

awaryjne. Synergia procesów poznawczych, obejmująca takie dziedziny, jak pamięć robocza, przesuwanie zestawów i monitorowanie wydajności, jest integralną częścią wdrażania adaptacyjnego podejmowania decyzji i regulacji emocji. Sieć czołowo-ciemieniowa zawierająca grzbietowo-boczną korę przedczołową dlPFC (ang. dorsolateral prefrontal cortex) i tylną korę ciemieniową oraz sieć zakrętu obręczy obejmującą grzbietową przednią korę zakrętu obręczy dACC (ang. dorsal anterior cingulate cortex), wyspę przednią uznano za kluczowe dla adaptacyjnego funkcjonowania kontroli poznawczej. Nieprawidłowe funkcjonowanie poznawcze występuje powszechnie we wszystkich ED, przy czym pacjenci z AN wykazują zwiększoną samokontrolę i sztywność poznawczą, a pacjenci z objawami BN i BED wykazują zwiększoną impulsywność związaną z jedzeniem. Zniekształcenia obrazu ciała zwykle koncentrują się na obszarach ciała, które pacjent uważa za zbyt grube i często towarzyszy im sprawdzanie własnego ciała przez pomiar określonych obszarów ciała. Uważa się, że te kompulsywne zachowania i zmiany w postrzeganiu siebie u pacjentów z AN są powodowane przez zniekształcenia poznawcze dotyczące własnej wagi i sylwetki, a ich neurobiologiczne podłoże wzbudziło w ostatnich latach zwiększone zainteresowanie badaczy zajmujących się neuroobrazowaniem. Regiony, które zwykle wykazują hiper- lub hipoaktywację w odpowiedzi na obrazy kształtu ciała, obejmują zakręt wrzecionowaty, przedklinek, wyspę i regiony w PFC. W szczególności prawy przedklinek wydaje się odgrywać centralną rolę w rozwijaniu i utrzymywaniu reprezentacji ciała. W umiejętnie zaprojektowanym badaniu uczestnicy przewidzieli, czy bodziec uderzy w ich ciało, czy nie, jeśli będzie kontynuował swój liniowy ruch. Naukowcy odkryli, że zdrowi ochotnicy i pacjenci po udarze z ogniskowym uszkodzeniem lewej części ciemieniowej bardzo dokładnie oszacowali granice ciała. I odwrotnie, pacjenci z AN i pacjenci po udarze z uszkodzeniami prawej części ciemieniowej nieprawidłowo ocenili granice swojego ciała, potwierdzając, że ten obszar jest zaangażowany w odchylenia schematu ciała występujące w AN. Podczas zadania, w którym pacjenci z AN oglądali klipy wideo własnego ciała i ciała innego, również zidentyfikowali przedklinek jako kluczowy element sieci wspierającej procesy samooceny zaangażowane w zniekształcenia ciała. Zastosowano oszacowanie masy ciała i zadanie autoreferencyjne na próbie nastoletnich pacjentów z AN. Ich wyniki pokazały, że bodźce z niedowagą były związane z większą aktywnością prążkowania brzuszego, potwierdzając, że zmniejszone spożycie pokarmu w AN może służyć jako odpowiedź warunkowa, która ewoluuje w czasie poprzez powiązanie bodźców z niedowagą i głodu z wartością motywacyjną. Stwierdzono również, że u osób z BN występują błędy

w przetwarzaniu rozmiaru ciała. Biorąc pod uwagę, że istnieją dowody w badaniach, że przeszacowanie wielkości ciała jest predyktorem rozwoju ED, zbadanie neurobiologicznych podstaw zniekształcenia obrazu ciała i zmian w przechwytywaniu u tych pacjentów jest uzasadnione. W przeciwieństwie do wykonywania przez badanych konkretnego zadania, badania fMRI w stanie spoczynku pozwalają na zbadanie czasowych korelacji między spontanicznymi fluktuacjami w aktywacjach zależnych od poziomu tlenu we krwi w różnych obszarach mózgu. Analiza fMRI w stanie spoczynku zazwyczaj wykorzystuje podejście oparte na nasionach lub na sieci. Podejście oparte na nasionach wstępnie wybiera region zainteresowania i tworzy funkcjonalną mapę połączeń, aby ocenić czasowe korelacje między tym ziarnem a innymi obszarami mózgu. Podejścia oparte na sieci bada przypuszczalnie wewnętrzne sieci neuronowe. Jednym z powszechnie stosowanych podejść opartych na sieci jest niezależna analiza składowa, która wyodrębnia zbiory regionów wykazujących najsilniejsze poziomy synchroniczności czasowej. Podobieństwa w określonych zmianach sieci neuronowych są obecne we wszystkich ED i potwierdzają potencjalne zalety stosowania podejścia wymiarowego do wyjaśnienia neurobiologii określonych konstrukcji behawioralnych. Badania transdiagnostyczne są coraz częstsze w badaniach innych schorzeń psychiatrycznych, takich jak zaburzenia nastroju, a podobne podejścia mogą okazać się korzystne w przypadku ED. Badania fMRI wielokrotnie wykazały, że zmieniona aktywacja w obszarach czołowo-prążkowanych i limbicznych odgrywa znaczącą rolę w patofizjologii ED. W przypadku AN przedstawione dowody sugerują, że rozbieżne reakcje podczas przetwarzania nagrody żywnościowej mogą przyczyniać się do powstawania restrykcyjnych nawyków żywieniowych. Nieprawidłowości zidentyfikowano również w BN i BED. Techniki obrazowania multimodalnego, które wykorzystują połączenie fMRI w stanie spoczynku, fMRI opartego na zadaniach, spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS) i obrazowania tensora dyfuzji (DTI) okazały się szczególnie przydatne w podkreślanu różnych poziomów neuropatologii w wielu powiązanych ze sobą układach mózgowych. Podobnie, wyniki takich badań mogłyby potencjalnie posłużyć do identyfikacji celów nieinwazyjnych strategii neuromodulacji, takich jak przezczaszkowa stymulacja prądem stałym (tDCS) i fMRI w czasie rzeczywistym. Obrazowanie mózgu stanowi ważne narzędzie do wyjaśnienia mechanizmów mózgu związanych z psychopatologią zaburzeń odżywiania. Interpretacja bodźców nagrody przez pacjentów z ED jest skomplikowana, ponieważ na przykład typowy satysfakcjonujący bodziec smakowy, taki jak spożycie sacharozy, może być postrzegany jako awersyjny lub zagrażający u osób

z AN lub BN z powodu ich strachu przed spożyciem wysokokalorycznego słodkiego pokarmu. Wreszcie, chociaż nagroda związana z jedzeniem może mieć oczywiste znaczenie w patofizjologii ED, to inne wymiary psychologiczne i behawioralne także są uznawane za potencjalne źródła aktywacji mechanizmów nagrody u pacjentów z ED, takie jak: postrzeganie obrazu ciała, ćwiczenia fizyczne, napadowe objadanie się i dieta. Pacjenci z AN mają zahamowane reakcje z kory oczodołowo-czołowej (OFC ang. orbitofrontal cortex) i wyspy podczas oglądania pożywienia, co sugeruje, że mogą być mniej podatni na reakcje na hedoniczne aspekty pożywienia. Wręcz przeciwnie, pacjenci z BN wydawali się nadmiernie aktywować wyspę, co może sugerować zwiększone przetwarzanie nagrody w tym zaburzeniu. Zgodnie z modelem „skażenia nagrodą” postawiono hipotezę, że u pacjentów z AN normalne bodźce nagradzające są odbierane jako nieprzyjemne. Niektóre obszary przedczołowe normalnie zaangażowane w monitorowanie konfliktów, przetwarzanie nagród i informacje o karze, takie jak ACC i środkowa PFC, są hiperaktywowane u pacjentów z AN w odpowiedzi na obrazy słodkich pokarmów. Zidentyfikowano różnice w zależności od określonych zachowań żywieniowych. Osoby podatne na ED mogą aktywować dopaminergiczne obwody motywacyjne inaczej niż osoby zdrowe, co powoduje przypisanie wartości apetytu bodźcom awersyjnym (takim jak uporczywe powstrzymywanie się od jedzenia) z powodu różnic w długoterminowych celach poznawczych. Pacjenci z ED zazwyczaj nieprawidłowo odczuwają swoją sylwetkę i wagę, a zaburzenia obrazu ciała są jedną z podstawowych cech psychopatologicznych ED. W odpowiedzi na bodźce obrazu ciała pacjenci z AN wykazywali zwiększoną aktywację obszarów związanych z przetwarzaniem emocji oraz zmniejszoną aktywację w obszarach wzrokowo-przestrzennych związanych z przetwarzaniem obrazu ciała. Takie bodźce są ściśle związane z głodem i wydają się mieć satysfakcjonujące właściwości dla tych pacjentów. Nowe modele idealnego piękna zostały zaproponowane przez przemysł w krajach zachodnich, co wpłynęło na nierealistyczne oczekiwania pacjentów z ED. Dlatego niektóre badania rozważały aktywację neuronalną pacjentów z AN w porównaniu z wyidealizowanymi ciałami kobietami. U kobiet z AN stwierdzono zwiększoną aktywację mózgu w porównaniu z grupą kontrolną, zwłaszcza w regionach związanych z reakcjami emocjonalnymi i satysfakcjonującymi. Osoby z AN dawały zwiększone oceny przyjemności w odpowiedzi na niedowagę w stosunku do bodźców o normalnej masie ciała, co jest reakcją odwrotną do zdrowej grupy kontrolnej. Nadmierny wysiłek fizyczny jest jednym z najczęstszych zachowań kompensacyjnych u pacjentów z AN i BN. Postawiono hipotezę, że satysfakcjonujące

doświadczenia stanowią podstawę i utrzymują nadpobudliwość w AN, a przetrenowanie zmniejsza niepokój związany ze spożywaniem pokarmu. Badano przetwarzanie uwagi w odpowiedzi na zdjęcia przedstawiające wysiłek fizyczny w porównaniu z brakiem aktywności u pacjentów z AN, zdrowych sportowców wytrzymałościowych i zdrowych osób niebędących sportowcami przy użyciu technologii śledzenia wzroku. Odkryli wyraźne odchylenie w ogólnym zaangażowaniu uwagi w bodźce związane z aktywnością fizyczną u pacjentów i sportowców w porównaniu z osobami nie uprawiającymi sportu. Badania nad morfologiczną strukturą mózgu w ED były często niespójne, a większość badań podkreślało zmniejszone objętości całkowitej istoty szarej i białej w ostrych stadiach choroby oraz normalne objętości po wyzdrowieniu. Jest możliwe, że powiększona pobudliwość w OFC w ED może prowadzić do unikania jedzenia poprzez wczesne doznanie sytości i zaburzoną ocenę nagrody za bodźce pokarmowe. Jeśli chodzi o BN udokumentowano obecność atrofi jądra ogoniastego, prawdopodobnie związaną z napadami objadania się. W rzeczywistości jądro ogoniaste jest podstawową jednostką w zwojach podstawy mózgu zaangażowaną w procesy nagrody, motywacji i samoregulacji, a niektóre badania wykazały, że pacjenci z BN charakteryzują się zmianą procesów samoregulacji. Pierwszy model patogenetyczny utrzymuje, że ED mogą być związane ze stanem anhedonicznym z powodu zmniejszonej dopaminergicznej aktywacji układu nagrody. Drugi model sugeruje zmniejszenie aktywacji nagrody wtórnej do hipertroficznej „odgórnej” kontroli poznawczej, w której pośredniczą grzbietowe struktury mózgu. W odniesieniu do tego „odgórnego” podejścia, które obejmuje obwody neuronowe powiązane z formowaniem się nawyków zaproponowano, że ograniczenie dietetyczne jest początkowo odczuwane jako satysfakcjonujące, a następnie staje się wysoce odporne na zabiegi lecznicze, ponieważ staje się nawykiem, chociaż zagraża zdrowiu jednostki. Trzeci model odnosi się do tzw. „kontaminacji nagrodą”, która jest związana z określonymi zachowaniami, takimi jak powstrzymywanie się od jedzenia czy oczyszczenie, które stają się paradoksalnie satysfakcjonujące z powodu rzekomego rozwoju niewłaściwych, nakładających się ścieżek neuronowych, które jednocześnie przetwarzają nagrodę i karę. U pacjentów z AN lub BN mogą wystąpić zmiany zarówno w mechanizmach nagrody związanych z jedzeniem, jak i niezwiązanych z jedzeniem. Potwierdza to tezę, że te dysfunkcje mogą być zaangażowane w patofizjologię ED. Obecnie nadal dyskutuje się, czy faktycznie stanowią one podłoże biologiczne sprzyjające pojawieniu się ED. Niezależnie od pierwotnego lub wtórnego charakteru powyższych mechanizmów nagrody u pacjentów z ED, odkrycia te sugerują nowe ramy patogenetyczne dla

rozwoju nowych psychologicznych i farmakologicznych strategii terapeutycznych w leczeniu i / lub zapobieganiu ED. Dotychczasowe wyniki terapeutyczne pacjentów z AN i BN nie są zadowalające. Dlatego rozwój skutecznych interwencji jest priorytetem w dziedzinie ED, a nowe modele patogenetyczne tych zespołów są mile widziane w celu opracowania bardziej skutecznych strategii leczenia AN i BN [15, 30].

9. PODSUMOWANIE

ED niekoniecznie prowadzi do choroby trwającej całe życie. Biorąc pod uwagę, że wiele ośrodków ma tylko niewielką liczbę pacjentów z ED na swoim koncie, do osiągnięcia celów naukowych związanych ze skutecznym leczeniem ED konieczne są wspólne wysiłki w dziedzinie genetyki i procesów biobehawioralnych. Ponadto postęp w badaniach nad wynikami leczenia ED poprzez staranne stosowanie innowacyjnych projektów adaptacyjnych może lepiej wykorzystać zasoby i ułatwić przełożenie na praktykę kliniczną. Równoległe do tych wysiłków rozszerzone szkolenie kliniczne pomogłoby w zapewnianiu opieki osobom z ED. Potrzebne są też dyskusje z etykami, prawnikami, klinicystami, naukowcami i organizacjami pacjentów i opiekunów, aby lepiej konceptualizować te podejścia i opracować protokoły dla lekarzy, pacjentów i rodzin, aby zapewnić zachowanie najlepszego interesu pacjenta [16]. Należałoby podjąć dialog z branżą modową w celu zmniejszenia szkodliwych i ekstremalnych standardów szczupłości wśród modelek. Konieczne jest ograniczenie promowania nadmiernie szczupłej sylwetki w mediach, szczególnie w zawodach, w których wygląd zewnętrzny ma znaczenie, tj. model, aktorka. Obecnie media społecznościowe mają nieoceniony wpływ na kształtowanie się postaw i zachowań szczególnie wśród młodych osób, a także na postrzeganie własnego "ja" w wirtualnym świecie promującym utopijną doskonałość. Tylko wspólny wysiłek wielu osób z różnych dziedzin (lekarzy, psychoterapeutów, dietetyków, rodziców, nauczycieli, dziennikarzy) pozwoli na prawidłową i szybką diagnostykę oraz skuteczną terapię [17, 29, 37]. Dlatego też alternatywne modele leczenia są często niezbędne do wyzdrowienia, a praktyka kliniczna uległa zmianie w kierunku bardziej zindywidualizowanego leczenia ED ze zwiększonym poziomem opieki klinicznej. Wciąż istnieje znaczna liczba pytań dotyczących leczenia AN, BN i OSFED, które pozostają bez odpowiedzi. Przede wszystkim brakuje dobrze zaprojektowanych, kontrolowanych badań porównujących różne poziomy opieki, a także analiz oceniających zmienne dotyczące pacjentów, inne niż stan medyczny, które mogą wskazywać na określony

poziom opieki. Procesy decyzyjne dotyczące właściwej opieki są dodatkowo komplikowane przez złożone kwestie związane z naturą zaburzenia, etyczne, pragmatyczne i finansowe oraz przez lukę w zakresie badań i praktyki. Na ten moment najbardziej ostrożnym podejściem dla klinicystów leczących ED jest rozważenie istniejących zaleceń terapeutycznych przedstawionych przez organizacje międzynarodowe wraz ze zmiennymi dotyczącymi pacjentów, a także zapoznanie się z najnowszymi kwestiami i zmianami w literaturze. Leczenie ED musi być kompleksowe. Podejście oparte na biomarkerach łączące metody genetyczne, neuroobrazowanie, poznawcze i inne środki biologiczne ułatwi opracowanie wczesnych, skutecznych, precyzyjnych metod leczenia oraz będzie służyć zindywidualizowanej profilaktyce i medycynie [20, 38].

REFERENCJE

1. Rajewski A, Rajewska-Rager A. Zaburzenia odżywiania w praktyce lekarza rodzinnego – rozpoznawanie i leczenie. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2009;11(4):931–937
2. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavalacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000–2018 period: a systematic literature review. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2019;109(5):1402–1413. doi:10.1093/ajcn/nqy342
3. Identifying and Treating Eating Disorders. *PEDIATRICS*. 2003;111(1):204–211. doi:10.1542/peds.111.1.204
4. Lenz AS, Taylor R, Fleming M, Serman N. Effectiveness of Dialectical Behavior Therapy for Treating Eating Disorders. *Journal of Counseling & Development*. 2014;92(1):26–35. doi:10.1002/j.1556-6676.2014.00127.x
5. Austin SB. Accelerating Progress in Eating Disorders Prevention: A Call for Policy Translation Research and Training. *Eating Disorders*. 2015;24(1):6–19. doi:10.1080/10640266.2015.1034056
6. Williams P, Goodie J, Motsinger C. Treating Eating Disorders in Primary Care. *Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland*. 2008;77(2):187–195, 196–197
7. Woodside B, Garfinkel P, Lin E, Goering P, Kaplan A, Goldbloom D, Kennedy S. Comparisons of Men With Full or Partial Eating Disorders, Men Without Eating Disorders, and Women With Eating Disorders in the Community. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:570–574

8. Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of Eating Disorders: Incidence, Prevalence and Mortality Rates. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(4):406-414. doi:10.1007/s11920-012-0282-y
9. Arcelus J, Mitchell A, Wales J, Nielsen S. Mortality Rates in Patients With Anorexia Nervosa and Other Eating Disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(7):724-731
10. Bardone-Cone AM, Fitzsimmons-Craft EE, Harney MB, et al. The Inter-Relationships between Vegetarianism and Eating Disorders among Females. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* 2012;112(8):1247-1252. doi:10.1016/j.jand.2012.05.007
11. Duriez P, Bou Khalil R, Chamoun Y, et al. Brain Stimulation in Eating Disorders: State of the Art and Future Perspectives. *JCM.* 2020;9(8):2358. doi:10.3390/jcm9082358
12. Wonderlich S, Mitchell JE, Crosby RD, et al. Minimizing and treating chronicity in the eating disorders: A clinical overview. *Int J Eat Disord.* 2012;45(4):467-475. doi:10.1002/eat.20978
13. Johnson J, Cohen P, Kasen S; Brook J. Eating Disorders During Adolescence and the Risk for Physical and Mental Disorders During Early Adulthood. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:545-552
14. Jefe-Bahloul H, Bajbouj M, Alabdullah J, Hassan G, Barkil-Oteo A. Mental health in Europe's Syrian refugee crisis. *The Lancet Psychiatry.* 2016;3(4):315-317. doi:10.1016/s2215-0366(16)00014-6
15. Monteleone AM, Castellini G, Volpe U, et al. Neuroendocrinology and brain imaging of reward in eating disorders: A possible key to the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2018;80:132-142. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.02.020
16. Wonderlich SA, Bulik CM, Schmidt U, Steiger H, Hoek HW. Severe and enduring anorexia nervosa: Update and observations about the current clinical reality. *Int J Eat Disord.* 2020;53(8):1303-1312. doi:10.1002/eat.23283
17. Bator E, Bronkowska M, Ślepecki D, Biernat J. Anorexia – causes, course, treatment. *Nowiny Lekarskie.* 2011;80(3):184–191

18. Mitchell JE, Crosby RD, Wonderlich SA, et al. Latent profile analysis of a cohort of patients with eating disorders not otherwise specified. *Int J Eat Disord.* 2007;40(S3):S95-S98. doi:10.1002/eat.20459
19. Nowogrodzka A, Piasecki B. Eating disorders – gender differences. *Nowiny Lekarskie.* 2012;81(4):381–385
20. Anderson LK, Reilly EE, Berner L, et al. Treating Eating Disorders at Higher Levels of Care: Overview and Challenges. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(8). doi:10.1007/s11920-017-0796-4
21. Jakuszkowiak K, Cubala W. Night eating syndrome — prevalence, diagnosis, therapy. *Klinika Chorób Psychicznych i Zaburzeń Nerwicznych Akademii Medycznej w Gdańsku.* 2004; tom 1, nr 2, 107–111
22. Dittfeld A, Koszowska A, Fizia K, Ziora K. Orthorexia – a new eating disorder. *Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.* 2013; 67, 6, 393–399
23. Kazdin AE, Fitzsimmons-Craft EE, Wilfley DE. Addressing critical gaps in the treatment of eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2017;50(3):170-189. doi:10.1002/eat.22670
24. Levine MP. Prevention of eating disorders: 2018 in review. *Eating Disorders.* 2019;27(1):18-33. doi:10.1080/10640266.2019.1568773
25. Lock J, Le Grange D, Nicholls D, Couturier J. Editorial: Innovations in Research and Practice of Family Based Treatment for Eating Disorders. *Front Psychiatry.* 2021;11. doi:10.3389/fpsy.2020.638503
26. Reilly EE, Anderson LM, Gorrell S, Schaumberg K, Anderson DA. Expanding exposure-based interventions for eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2017;50(10):1137-1141. doi:10.1002/eat.22761
27. Eddy KT, Thomas JJ. Introduction to a special issue on child and adolescent feeding and eating disorders and avoidant/restrictive food intake disorder. *Int J Eat Disord.* 2019;52(4):327-330. doi:10.1002/eat.23052
28. Breton J, Legrand R, Akkermann K, et al. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2016;49(8):805-808. doi:10.1002/eat.22531

29. Diedrichs PC, von Ranson KM, Thomas JJ. Innovation in eating disorders research and practice: Expanding our community and perspectives at the 2018 International Conference on Eating Disorders: Editorial to accompany IJED Virtual Issue in honor of the 2018 International Conference on Eating Diso. *Int J Eat Disord*. 2018;51(6):585-587. doi:10.1002/eat.22881
30. Steward T, Menchon JM, Jiménez-Murcia S, Soriano-Mas C, Fernandez-Aranda F. Neural Network Alterations Across Eating Disorders: A Narrative Review of fMRI Studies. *CN*. 2018;16(8):1150-1163. doi:10.2174/1570159x15666171017111532
31. Fairburn CG, Murphy R. Treating eating disorders using the internet. *Current Opinion in Psychiatry*. 2015;28(6):461-467. doi:10.1097/ycp.0000000000000195
32. Taylor C, Bryson S, Luce K, Cunnning D, Doyle A, Abascal L, Rockwell R, Dev P, Winzelberg A, Wilfley D. Prevention of Eating Disorders in At-Risk College-Age Women. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:881-888
33. Smith KA, Tchanturia K. Are Huddles the Missing PEACE of the Puzzle in Implementing Clinical Innovation for the Eating Disorder and Autism Comorbidity? *Front Psychiatry*. 2020;11. doi:10.3389/fpsyt.2020.593720
34. Brown T, Nauman Vogel E, Adler S, Bohon C, Bullock K, Nameth K, Riva G, Safer, Runfola C. Bringing Virtual Reality From Clinical Trials to Clinical Practice for the Treatment of Eating Disorders: An Example Using Virtual Reality Cue Exposure Therapy. *Journal of Medical Internet Research*. 2020;22(4):e16386. doi:10.2196/16386
35. Puhl RM, Latner JD, King KM, Luedicke J. Weight bias among professionals treating eating disorders: Attitudes about treatment and perceived patient outcomes. *Int J Eat Disord*. 2013;47(1):65-75. doi:10.1002/eat.22186
36. Warren CS, Crowley ME, Olivardia R, Schoen A. Treating Patients with Eating Disorders: An Examination of Treatment Providers' Experiences. *Eating Disorders*. 2008;17(1):27-45. doi:10.1080/10640260802570098
37. Rabe-Jabłońska J, Pawełczyk T, Żechowski C, Jarema M. Therapeutic standards in eating disorders. *Psychiatria i psychologia kliniczna*. 2008;8(1):20-40.

38. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, et al. Neuroimaging and neuro-modulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *NeuroImage: Clinical*. 2015;8:1-31. doi:10.1016/j.nicl.2015.03.016

NOWOCZESNE METODY DIAGNOSTYCZNE ORAZ LEKI ANTY-VEGF ZREWOLUCJONIZUJĄ LECZENIE AMD?

Oliwia Pluta, Sugarmaa Baasansuren, Rafał Górka, Michał Adamczyk

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurochirurgii w Katowicach,
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt:

AMD to zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem, często będące przyczyną utraty wzroku. Na świecie notuje się około 0,5 mln nowych przypadków rocznie. Szacuje się, że około 19% populacji europejskiej po 65 roku życia straci wzrok z powodu AMD. Wpływ na rozwój AMD mają przede wszystkim czynniki genetyczne, ale również styl życia, dieta oraz choroby współistniejące. Choroba występuje w dwóch postaciach: zanikowej oraz wysiękowej. W naszej pracy skupimy się na leczeniu wysiękowego AMD, które może prowadzić do trwałego uszkodzenia siatkówki i utraty wzroku. Leczenie opiera się na iniekcjach doszkliskowych, w których wykorzystuje się preparaty anti-VEGF hamujące rozrost naczyń krwionośnych. Najpopularniejszymi lekami stosowanymi w terapii są: Eylea, Lucentis i Avastin, jednak w październiku 2019 roku został zatwierdzony preparat Beovu (brolicizumab), który ma najwyższe stężenie cząsteczek molowych, co gwarantuje jego największą skuteczność w porównaniu do leków poprzedniej generacji. Przeprowadzone badania nad Beovu przedstawiają dowody na utrzymywanie kontroli nad chorobą w dłuższych odstępach czasowych pomiędzy iniekcjami, co potencjalnie zmniejsza obciążenie leczeniem pacjentów z wysiękowym AMD. Wprowadzenie tego preparatu na szeroką skalę stałoby się przełomem w leczeniu jednej z najczęstszych chorób naszej populacji.

Słowa kluczowe: AMD, anti-VEGF, zwyrodnienie plamki żółtej, iniekcje doszkliskowe

Abstract:

AMD is a macular degeneration related to age, which often causes vision loss. There are about 0,5 mln new cases recorded every year. About 19% of European population loses sight due to AMD. Not only genetic factors have impact on AMD development but also lifestyle, diet and intercurrent illnesses. The disease occurs in two forms: atrophic and exudative. In this publication we would like to focus on the exudative form of AMD, which can cause permanent damage of retina and vision loss. Treatment is based on intravitreal injections. In this type of treatment the anti-VEGF preparations are used in order to inhibit the hyperplasia of blood vessels. The most popular medications in this type of treatment are: Eylea, Lucentis and Avastin. A new preparation had been introduced in October 2019 - Beovu (brolicizumab). It has the highest

concentration of molar molecules and guarantees the highest effectiveness in comparison to medication from previous generation. Beovu research shows that control over the disease can be maintained at longer intervals between the injections. This may reduce the impose of treatment on patients with exudative AMD. Introduction of this preparation on a broad scale might be a breakthrough in treatment of one of the most common diseases of our population.

Key words: AMD, anti-VEGF, macular degeneration, intravitreal injections

1. WSTĘP

Starcze zwyrodnienie plamki żółtej jest chorobą cywilizacyjną XXI wieku. Stanowi narastający problem społeczny oraz ekonomiczny. W związku z postępującym starzeniem się społeczeństw w krajach wysoko uprzemysłowionych schorzenie to staje się dużym problemem dla chorych po 50 roku życia [1]. Wśród przyczyn trwale upośledzających funkcję widzenia, AMD zajmuje czołowe miejsce, a za nią plasują się: jaskra, retinopatia cukrzycowa oraz krótkowzroczność zwyrodnieniowa. W wyniku choroby dochodzi do uszkodzenia siatkówki, a szczególnie jej centralnej części, czyli plamki żółtej. Może spowodować to znaczną utratę widzenia określoną terminem 'praktyczna ślepota'. Rosnąca globalnie liczba chorych wynika przede wszystkim ze wzrastającej średniej długości życia. Rozróżniamy postać suchą(zanikową) oraz mokrą(wysiękową), która może dotknąć także ludzi młodych. Postać sucha stanowi około 90% przypadków, jest łagodniejsza i polega na stopniowej degeneracji komórek nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) na skutek powstawania coraz liczniejszych i wylewających się druzów– złogów między RPE, a błoną Brucha. W czasie postępu choroby dochodzi do miejscowych zaników komórek fotoreceptorowych, a końcowo do zaniku komórek nabłonka barwnikowego. Zmiany te powodują powolny spadek ostrości wzroku, upośledzenie widzenia przy gorszym oświetleniu, utrudniane utrzymanie fiksacji oraz ograniczenie obszaru dobrego widzenia. Przeprowadzone w tym wypadku badanie okulistyczne może nie wykazać spadku ostrości ze względu wyspowego charakteru zmian, które pozwalają pacjentowi krótkotrwale fiksować obraz. Postać mokra inaczej wysiękowa jest znacznie poważniejsza niż postać sucha i występuje ona u około 10% chorych i odpowiada w 90% przypadków za poważną utratę wzroku. Objawy występujące w wysiękowym AMD są bardzo podobne do występujących w postaci suchej, jednak są bardziej nasilone i szybciej postępują. Przy wysiękowym AMD dochodzi do nieprawidłowej angiogenezy,

czyli wytwarzania dodatkowych nieprawidłowych naczyń krwionośnych, które przerastają siatkówkę i uszkadzają jej komórki. Nowe naczynia są poskręcane, słabe i nieszczelne przez co występują wysięki oraz krwotoki. Dodatkowo u 1/3 pacjentów występują druzy przegrupowania barwnika oraz zanik nabłonka barwnikowego. Dwie najważniejsze cechy postaci wysiękowej AMD to: odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki oraz neowaskularyzacja naczyńiówkowa[2]. W tym przypadku choroby utrata wzroku może nastąpić w przeciągu kilku dni, w przeciwieństwie do postaci suchej. Leki anty-VEGF są akceptowalne jako terapia leczenia mokrej postaci AMD, ponieważ zapobiegają aktywacji VEGFR skutkując zatrzymaniem angiogenezy naczyńiówki. Terapia ta hamuje rozwój choroby, u części pacjentów ostrość wzroku ulega poprawie, co znacznie podnosi ich jakość życia.

2. OBJAWY

Choroba postępuje w różnym tempie i może prowadzić nawet do całkowitej utraty wzroku, liczba pacjentów niewidomych osiąga szczyt między 70, a 84 rokiem życia[3]. Najczęściej rozwija się obuocznie, ale może w różnym tempie oraz nasileniu[4]. Wielu lekarzy twierdzi, że w ciągu roku od rozpoznania wysiękowego AMD w jednym oku istnieje 5-15% ryzyka na rozwinięcie się zmian w drugiej gałce ocznej[5]. Czas rozwoju choroby wynosi od kilku tygodni do kilku lat. Pierwsze oznaki wysiękowego zwyrodnienia plamki żółtej są bardzo trudne do uchwycenia przez chorego, szczególnie jeśli dotyczą tylko jednego oka. Choroba najczęściej przez dłuższy okres rozwija się powoli i bezobjawowo. Do typowych objawów należą: widzenie prostych linii jako faliste lub zniekształcone, dyskomfort i trudność w czytaniu oraz pisaniu, obniżenie ostrości widzenia, które jest najczęściej zgłaszanym wczesnym objawem. Litery stają się przymglone oraz zamazane, a przedmioty zniekształcone. W późnej fazie choroby objawia się mroczek centralny, czyli zaciemnienie środka pola widzenia. Postęp choroby powoduje zwiększanie się mroczka, czemu towarzyszy zanik ostrości oraz barw pozostałej części pola widzenia[6]. Długotrwałe obserwowanie pacjentów z wysiękowym AMD wskazują na coraz częściej występujące inne schorzenia takie jak: udar mózgu czy krwotok śródmózgowy, a zaawansowana choroba zwiększa ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. U ponad 60% pacjentów obustronnym AMD występuje zwiększenie ryzyka urazów i ich powikłań. Schorzenie AMD wywołuje często zaburzenia emocjonalne związane z utratą samodzielności, pacjenci odczuwają zdecydowane pogorszenie się jakości życia wynikające z głębokiego spadku widzenia

osiowego, które utrudnia czytanie, pisanie oraz rozpoznawanie szczegółów twarzy. Jednak widzenie obwodowe pozostaje nienaruszone, więc pacjenci nie wymagają szczególnej opieki w poruszaniu się poza domem[3].

3. ETIOPATOGENEZA

Pomimo intensywnych badań klinicznych geneza AMD nie została w pełni wyjaśniona prawdopodobnie ze względu na jej wieloczynnikowy charakter[7]. Wysięgowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest schorzeniem uwarunkowanym genetycznie, środowiskowo oraz metabolicznie. Choroba ta częściej rozwija się u kobiet niż u mężczyzn, a także u osób rasy białej, zwłaszcza o niebieskich oczach. Polega ona na tworzeniu się nowych patologicznych naczyń krwionośnych oraz ucieczkę składników morfotycznych i białek poza już istniejące naczynia, skutkując pojawieniem się procesu zapalnego oraz powstawaniem druz. Obraz choroby obejmuje zmiany w nabłonku barwnikowym siatkówki, błonie Brucha, fotoreceptorach oraz warstwach choriokapilarów. Jednak sednem objawów i skutków jest postępująca degeneracja komórek nabłonka barwnikowego prowadząca do nieodwracalnych uszkodzeń fotoreceptorów[4,5]. Do apoptozy komórek na drodze stresu oksydacyjnego prowadzą dwa główne czynniki: wiek oraz palenie tytoniu[8]. Palenie tytoniu zwiększa ryzyko wystąpienia AMD aż 2,5 krotnie. Wiele mechanizmów, które oczyszczają z wolnych rodników lokalizuje się w komórkach oka. Nie wskazano jakichkolwiek dowodów na modyfikowane czynniki takie jak poziom lipidów, ciśnienie krwi, ekspozycja na światło czy spożycie alkoholu, które narażałyby ludzi na znaczne większe ryzyko AMD. W rozwoju AMD bardzo ważną rolę pełnią czynniki dietetyczne, które obejmują antyoksydanty lub kofaktory antyoksydacyjne: witamina A, C, E oraz cynk i wymiatacze wolnych rodników, czyli β -karoten i karotenoidy. Luteinę oraz zeaksantynę uważa się za główne składniki centralnego, lutealnego plamkowego pigmentu, które pochodzą z diety i nie mogą być syntetyzowane przez ludzki organizm[9]. Oprócz tego na powstanie AMD spośród czynników ogólnoustrojowych wpływają: zaburzenia gospodarki węglowodanowej, obecność choroby niedokrwiennej serca, wysokie stężenie triglicerydów oraz zaburzenia krążenia mózgowego. Natomiast stosowanie statyn oraz leków β -adrenolitycznych zmniejsza ryzyko zachorowania[10,11]. Wpływ czynników genetycznych na rozwój AMD jest bardzo prawdopodobny i wiele badań wskazuje na rodzinne występowanie choroby. Zidentyfikowano wiele genów (np. ABCA4, APOE. FIBL-6), których mutacje powodują objawy zbieżne z obrazem klinicznym, jednak nie są

w pełni odpowiedzialne za etiopatogenezę choroby. Wykazano, że mutacje w genach kodujących wchodzące w skład układu dopełniacza czynnika H oraz B mogą w znaczny sposób zwiększyć ryzyko zachorowania na AMD. Kilka grup badawczych zidentyfikowało wspólny wariant genu CFH, który można było wskazać u 50% pacjentów z pełnymi objawami choroby[6].

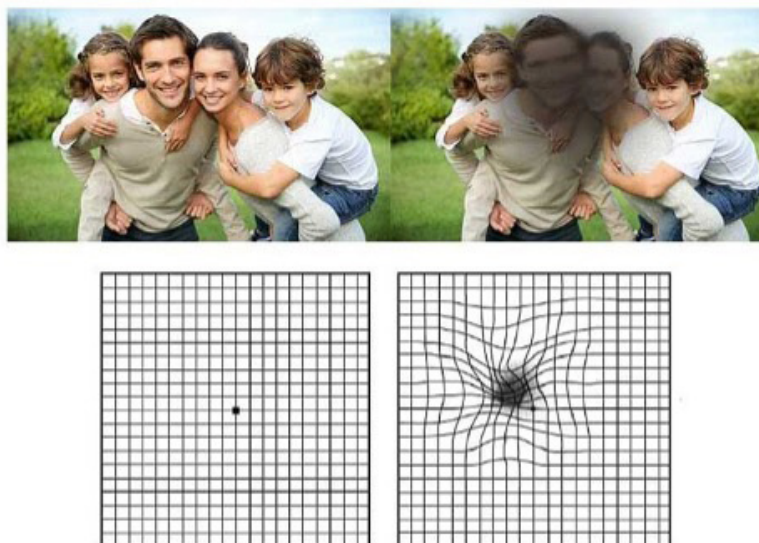
4. DIAGNOSTYKA

W celu zdiagnozowania AMD i określenia jego stadium lekarz wykonuje liczne badania okulistyczne, a część z nich pacjent może wykonać samodzielnie w domu. Obecnie technologia bardzo się rozwija i powstają kolejne metody diagnostyczne.

4.1. Podstawowe metody diagnostyczne

Podstawowymi metodami mającymi na celu zdiagnozowanie AMD jest badanie ostrości wzroku do dali oraz bliży przy użyciu tablic Snellena i ETDRS oraz wzornikowe badanie dna oka przy poszerzonych źrenicach. Dodatkowo stosowane są testy poczucia kontrastu Pelli-Robsona, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz test Amslera, który pacjenci mogą wykonać samodzielnie w warunkach domowych[12]. Tablice Snellena służą do oceny visus, czyli ostrości wzroku, zostały opracowane w 1862 roku i są stosowane do dzisiaj, tablica posiada 11 linii w których znajdują się optotypy: cyfry, litery, rysunki o malejącej wielkości w kierunku od góry do dołu. Pacjent podczas badania zasłania jedno oko i czyta kolejno litery w rzędach zaczynając od najwyższego, a najmniejszy rząd jaki może przeczytać wskazuje na ostrość jego wzroku w odsłoniętym oku. Wzornikowe badanie dna oka jest wykonywane za pomocą oftalmoskopu w celu zdiagnozowania różnych zaburzeń ogólnoustrojowych np. nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca, w przypadku diagnozowania AMD pozwala na rozpoznanie nieprawidłowości w budowie i funkcjonowaniu siatkówki w tym odwarstwienia się jej, nieprawidłowości w budowie błony naczyniowej oraz nerwu wzrokowego. Wyróżniamy 2 rodzaje oftalmoskopii: bezpośrednią i pośrednią. Przed badaniem źrenica zostaje rozszerzona przez dospójówkowe podanie mydriatyków, czyli leków rozszerzających źrenicę np. neosydneynę. Test Amslera jest stosowany do oceny widzenia obrębie dołka środkowego siatkówki i polega na obserwacji z odległości ok. 28 cm siatki Amslera, w centrum której znajduje się punkt, na który kierowana jest oś widzenia. Przy zmianach obrzękowych w plamce żółtej powstają nieprawidłowości

obrazów postaci: mroczków zniekształceń i zmiany wielkości obserwowanych kwadracików[13].



Rycina 1. Test Amslera, z lewej strony widzenie prawidłowe, z prawej strony z AMD [Źródło: <https://instytutoka.pl/zwyrodnienie-plamki-objawy/>]

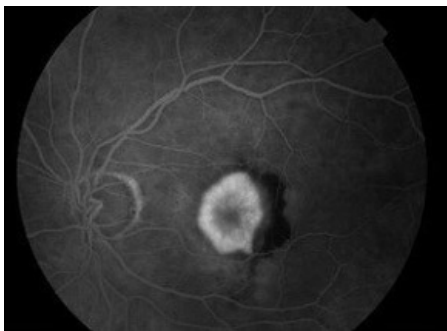
4.2. Innowacyjne metody diagnostyczne

Diagnostyka AMD została poszerzona o nieinwazyjne badanie OCT, czyli tomografię oka umożliwiającą dokładne pomiary wielkości poszczególnych patologii, monitorowanie postępów choroby oraz wskazanie ponownej iniekcji leków. Druży w badaniu są bardzo widoczne jako hiperrefleksyjne uniesienia w warstwie RPE, natomiast uwapnione mogą powodować cieniowanie. Zanik geograficzny jest widoczny jako ubytek warstwy siatkówki [5,14]. Dodatkowo w celach diagnostycznych stosuje się obrazowanie naczyń krwionośnych przy użyciu metody angiografii fluoresceinowej (AF) lub indocyjaninowej (ICG). Metodę ICG stosuje się najczęściej w celu obrazowania głębszych warstw naczyniówki szczególnie w przypadku mokrej postaci AMD. Badanie angiografii fluoresceinowej pozwala na obrazowanie neowaskularyzacji postaci wysiękowej AMD w 3 rodzajach: klasycznej gdzie obraz przypomina koronkę, a plama jest dobrze widoczna od samego początku badania oraz przeciek fluorescencyjny następuje zdecydowany później, w badaniu widoczny jest obraz jasnej rozmytej plamy; rodzaj włóknisto-naczyniowego odwarstwienia RPE

obrazowany jest jako wolnonarastająca hiperfluorescencja występująca od 30 do 60 sekund po podaniu barwnika kontrastowego do żyły łokciowej; ostatnim rodzajem jest późny przeciek o nieustalonym źródle, który obrazowany jest jako wolnonarastająca hiperfluorescencja między 2 a 5 minutą badania. W badaniu angiograficznym obserwowane są druzy i zaburzenia pigmentacji siatkówki hipo- i hiperpigmentację[6]. Nową metodą diagnostyczną jest perymetria preferująca hipertoksyczność (PHP)[15]. W 2015 roku amerykańska agencja żywności zaakceptowała aplikację mobilną do monitorowania AMD, która pozwala wykonywać pacjentowi kilkuminutowe badanie kontrolne w domu, następnie badania przesyłane są do specjalnego portalu, do którego dostęp ma jedynie lekarz prowadzący. Aplikacji wykorzystywane są sprawdzone opatentowane algorytmy do oceny funkcji wzroku i wykrywania zmian między wizytami lekarskimi, znacząca zmiana wstanie wzroku powoduje wysłanie ostrzeżenia do lekarza, który ustali czy wymagana jest interwencja [16].



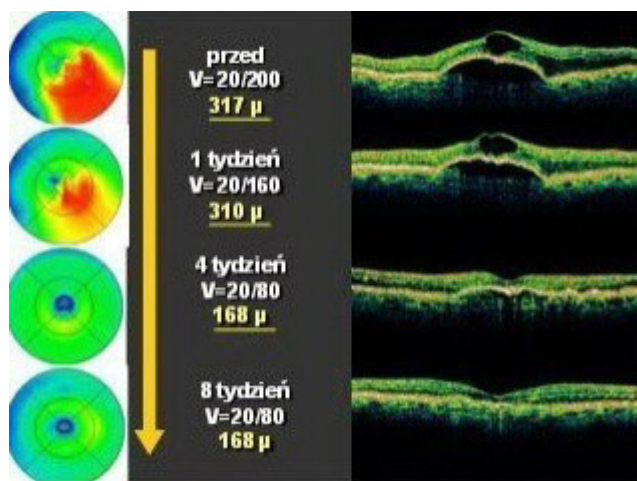
Rycina 2. Zdjęcie barwne dna oka z wysiękową postacią AMD [Źródło: <https://www.spektrum.wroc.pl/nasze-uslugi/optyk/14,zwyrodnienie-plamki-zwiazane-z-wiekiem-AMD.html>]



Rycina 3. Płytki naczyniowa uwidoczniła w czasie Angiografii Fluoresceinowej (AF) [Źródło: <https://www.spektrum.wroc.pl/nasze-uslugi/optyk/14,zwyrodnienie-plamki-zwiazane-z-wiekiem-AMD.html>]

5. PREPARATY WYKORZYSTYWANE W LECZENIU

Ze względu na coraz częstsze występowanie AMD prowadzi się wiele badań w celu ulepszenia istniejących metod leczenia tej choroby. Początkowo starano się wykorzystywać terapie fotodynamiczną, która polega na podaniu przez kroplówkę substancji fotouczulającej- werteporfiryny[3,5], która wiązała się z lipoproteinami o niskiej gęstości, dla których nowo utworzone naczynia krwionośne posiadały zwiększoną ilość receptorów[17]. Dzięki temu werteporfiryna gromadzi się w nieprawidłowych naczyniach. Aktywacja substancji fotouczulającej za pomocą lasera prowadziła do zakrzepów w nieprawidłowych naczyniach i zamknięcia ich światła. W obecnych czasach najczęstszą metodą leczenia AMD jest kuracja anti-VEGF, która powoduje wzrost śródbłonna naczyniowego. Metoda ta polega na wstrzykiwaniu do wnętrza gałki ocznej niewielkiej ilości substancji, która ma za zadanie blokować tworzenie nowych naczyń krwionośnych. Najczęściej wykorzystywanymi preparatami w tej metodzie jest między innymi Eylea, Lucentis i Avastin oraz Macugen, Polcortolon[5], od niedawna na rynek został wprowadzony nowy lek Bevou.



Rycina 4. Przykład wyniku badania OCT plamki z wysiękową postacią AMD przed leczeniem i w czasie kolejnych kontroli – 1 tydz. po podaniu anti-VEGF do ciała szklanego, po 4 tygodniach, oraz po 8 tygodniach. Unoszący siatkówkę wysięk wchłoniął się i nastąpiła poprawa widzenia o 3 linie na tablicy do badania ostrości wzroku. [Źródło: <https://www.spektrum.wroc.pl/nasze-uslugi/optyk/14,zwyrodnienie-plamki-zwiazane-z-wiekami-AMD.html>]

5.1. Preparat Eyelea

Zawiera w sobie aflibercept, którego wielkość molekuł wynosi 97-115kDa, a pojedyncza dawka jaka może zostać podana w iniekcji wynosi 2mg. Został zaakceptowany do podawania pacjentom w 2011r.

5.2. Preparat Lucentis

Jest to lek zawierający ranibizumab, uzyskał aprobatę Europie w 2007 roku. Wielkość jego molekuł wynosi 48kDa. Pojedyncza dawka jaką można podać pacjentowi wynosi 0,5mg. Kilka badań klinicznych wykazało jego skuteczność na poprawę ostrości wzroku w 95% przypadków pacjentów[18,19]. W przypadku tego leku zalecane jest comiesięczne wstrzyknięcie preparatu do ciała szklistego przez 3 miesiące a następnie podtrzymywanie comiesięcznych wizyt u lekarza.

5.3. Preparat Avastin

Zawiera w sobie bewacyzumab, lek ten nie został oficjalnie zaakceptowany do leczenia AMD, jednak mimo to leczenie nim przeprowadzone przynosi bardzo dobre skutki i jest on stosowany w wielu klinikach na całym świecie. Wielkość jego molekuł wynosi 147kDa, a pojedyncza dawka, która może zostać podana wynosi 1,25mg. Najczęstsze niepożądane działania bewacyzumu to nadciśnienie tętnicze, białkomocz, zaburzenia krzepnięcia krwi i epizody krwawienia[20].

5.4. Preparat Macugen

Jest to preparat zawierający pegaptanib. Amerykańska Agencja Żywności i Leków dopuściła lek na rynek amerykański w grudniu 2004 roku, w Polsce stosowany jest od 2018r[21]. Niestety może powodować następujące działania niepożądane u ponad 10% pacjentów: zapalenie komory przedniej oka, ból oka, podwyższenie ciśnienia śródgałkowego, punkcikowate zapalenie rogówki, straty i zmętnienie ciała szklistego[22].

5.5. Preparat Polcortolon

Jest to lek zawierający triamcynolon. Działania niepożądane to osteoporoza, miopatia i naczyniowa skaza krwotoczna ze znacznymi nierzadko wylewami krwi oraz zanikami skóry. Przy leczeniu okulistycznym mogą nastąpić powikłania w postaci zaćmy lub jaskry wtórnej.

TABLE. Molecular Properties of Anti-VEGF Agents

Agent	Bevacizumab (Avastin, Roche/Genentech) ¹	Ranibizumab (Lucentis, Roche/Genentech) ¹	Aflibercept (Eylea, Regeneron) ¹	Brolucizumab (Novartis) ²
Format	Full antibody (IgG1)	Monoclonal humanized antibody fragment	VEGF receptor 1/2-Fc fusion protein	Short-chain variable fragment
Molecular structure				
Molecular Weight	149 kDa	48 kDa	115 kDa	26 kDa
Clinical dose for nAMD	1.25 mg (off-label use)	0.5 mg	2 mg	6 mg
Equivalent molar dose ³	0.8	Reference	1.7 to 2	22

1: Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Parmeggiani F, Gambicorti E, Costagliola C. Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use. Drug Des Devel Ther. 2013;7:711-722.

2: Escher D. Single-chain antibody fragments in ophthalmology. Paper presented at: 15th EURETINA Conference; September 17, 2015; Nice, France.

3: Holz F. Results from two phase II studies evaluating safety and efficacy of RTH258, a single-chain anti-VEGF antibody fragment in patients with neovascular AMD. Oral presentation at: 15th EURETINA Conference; September 19, 2015; Nice, France. Images courtesy Novartis.

Rycina 5. Porównanie właściwości molekularnych preparatów anti-VEGF [Źródło: <https://www.retina-specialist.com/article/targeting-unmet-needs-in-namd-treatment>]

6. NOWOCZESNY PREPARAT BEOVU

Brolucizumab inaczej Beovu, znany jako RTH258. Jest jednołańcuchowym fragmentem zmiennym, który hamuje VEGF-A[23-25]. Jego cząsteczki składają się ze zmiennego światła przeciwciała monoklonalnego i domeny łańcuchów ciężkich związanych łącznikami w wyniku czego powstają małe fragmenty białek wielkości około 26kDa[25-28]. Budowa tych cząsteczek jest bardzo atrakcyjna do leczenia farmakologicznego, ponieważ ze względu na mały rozmiar i brak fragmentu domeny zdolnej do krystalizacji, przekazują funkcjonalne korzyści in-vivo takie jak: ulepszona biodostępności oraz zmniejszona immunogenność[29]. Preparat ten wykazuje lepszą penetrację tkanki docelowej co może prowadzić do większej skuteczności, lepszej trwałości efektu i mniejszego narażenia na ogólnoustrojowe skutki uboczne[27,30,31]. Ze względu na niewielkie wielkości cząsteczek zawartych w preparacie lepiej przechodzi przez warstwę siatkówki oraz lepiej redukuje wszystkie postaci płynu w obrębie siatkówki na przykład płyn pod- i śródsiatkówkowy. Beovu składa się ze znacznie mniejszych cząsteczek niż Lucentis oraz Eylea, których masy cząsteczkowe wynoszą odpowiednio 48kDa oraz 97-115kDa. Ze względu na

jego wysoką rozpuszczalność może być stężony do 120 mg/ml co pozwala na podanie pojedynczym wstrzyknięciu aż 6 mg w 50 ml płynu[24]. Dlatego liczba cząsteczek, która może zostać dostarczona jest 11 i 22 razy większa niż ta, którą można podawać klinicznie przy użyciu Lucentisu i Eylea'i co ma korzystniejsze działanie lecznicze, a potencjalnie zapewnia dłuższą efektywność[24,25]. Preparat Beovu nie wymaga tak wielu dawek podanych w długim odstępie czasu jak inne leki anti-VEGF. Brolicizumab był związany z zyskami ostrości wzroku porównywalnymi do Eylea'i w badaniu z udziałem pacjentów z nieleczoną neowaskularyzacją naczyńwówkową z powodu AMD. Podczas badania podawano pacjentom dawki Beovu 3 mg lub 6 mg oraz Eylea'i 2mg. Beovu był podawany w pierwszym tygodniu, czwartym oraz ósmym, a następnie raz na 12 tygodni. Eylea była podawana raz na 8 tygodni, podaniu w pierwszym tygodniu, czwartym oraz ósmym. Po 48 tygodniach leczenia u pacjentów, u których stosowany był lek Beovu ostrość wzroku poprawiła się o 6,9 liter Snellena od wartości początkowej, natomiast preparat Eylea uzyskał wynik poprawy o 7,6 liter Snellena[32], zyski widzenia utrzymywały się do 96 tygodnia w przypadku obydwu preparatów[33]. Drugie doświadczenie przeprowadzone w celu zbadania skuteczności Beovu również wykazało jego minimalnie mniejszą skuteczność, która wynosiła poprawę widzenia o 6,04 litery Snellena, w porównaniu do poprawy o 6,62 litery Snellena w przypadku preparatu zawierającego aflibercept, poprawa utrzymywała się w obydwu przypadkach do 40 tygodnia[34]. Skuteczność Beovu jest porównywalna do obecnych od wielu lat preparatów na rynku, niemniej jego działanie znacznie minimalizuje wystąpienie skutków ubocznych, powodując zwiększenie bezpieczeństwa oraz komfortu pacjentów. Jednak lek Beovu jest podawany jedynie w placówkach prywatnych i nie jest dofinansowywany z Narodowego Funduszu Zdrowia, dlatego ze względu na wysokie koszty leczenia nie cieszy się wysokim zainteresowaniem.

7. WNIOSKI

Wysiękowe zwyrodnienie plamki żółtej stało się powszechnym problemem w naszej cywilizacji, dlatego metody diagnostyczne oraz leczenia będą z biegiem czasu co raz bardziej ulepszane. Uważamy, że lek Beovu zdecydowanie zrewolucjonizuje leczenie AMD ze względu na dłuższe odstępy czasu między podawanymi dawkami leku. Dodatkowo, jeżeli u pacjenta nie występuje poprawa w wyniku stosowania aktualnych leków anti-VEGF z powodu chronicznie pogarszających się parametrów wzrokowych lub z powodów

logistycznych nie mogą zbyt często wybierać się do placówek okulistycznych mogą przejść na leczenie brolicizumabem. Podczas przeprowadzania badań Beovu uzyskał wyniki skuteczności zbliżone do aktualnie dostępnych leków, natomiast benefity związane z dłuższymi odstępami czasu między podawanymi dawkami stawiają ten preparat zdecydowanie lepszym światłem niż jego poprzedników.

REFERENCJE

1. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):564–572.
2. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(11):1640–1642
3. Ilona Pawlicka. *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jako główna przyczyna utraty wzroku u starszych osób*. „Gerontologia Polska”. 14 (2), s. 53-56, 2016. ISSN 1425-4956 (pol.).
4. Benita Kostrzewa, Adam Rojek, Justyna Gabryś, Ewa Karuga-Kuźniewska, Arleta Staszuk, Zbigniew Rybak. *Starcze zwyrodnienie plamki żółtej - choroba cywilizacyjna XXI wieku*. „Acta Bio-Optica et Informatica Medica. Inżynieria Biomedyczna”. 21 (2), s. 77-85, 2015 (pol.)
5. Magdalena Ulińska, Małgorzata Zaraś. *Diagnostyka zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem*. „Okulistyka”, 2009. Oftal Sp. z o.o.. ISSN 1505-2753 (pol.).
6. Jerzy Nowak, Wojciech Bienias. *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD): etiopatogeneza i strategie terapeutyczne*. „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej”, s. 83-94, 2007-02-16. Index Copernicus Sp. z o.o.. ISSN 1732-2693 (pol.).
7. Handa, J.T.; Rickman, C.B.; Dick, A.D.; Gorin, M.B.; Miller, J.W.; Toth, C.A.; Ueffing, M.; Zarbin, M.; Farrer, L.A. A systems biology approach towards understanding and treating non-neovascular age-related macular degeneration. *Nat. Commun*. 2019, 10, 3347. [CrossRef]
8. McConnell V., Silvestri G.: Age-related macular degeneration. *Ulster Med. J*. 2005; 74: 82–92.

9. Seddon J.M., Rosner B., Sperduto R.D. i wsp.: Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119: 1191–1199.
10. Klein R., Klein B.E., Tomany S.C., Moss S.E.: Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: the Beaver Dam Eye Study. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156: 589–598. 19.
11. Mitchell P., Wang J.J., Smith W., Leeder S.R.: Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 2002; 120: 1357–1363.
12. Wylęgała E., Piłat J., Teper S.: Diagnostyka i leczenie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Materiały zjazdowe. *Konf. AMD*, Warszawa 2006; 6–7
13. *Okulistyka. Podstawy kliniczne.* Maria Hanna Nizankowska (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007, s. 30-31.
14. Keane, P. A., Patel, P. J., Liakopoulos, S., Heussen, F. M., Sadda, S. R., & Tufail, A. (2012). *Evaluation of Age-related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography. Survey of Ophthalmology*, 57(5), 389–414.
15. Goldstein M, Loewenstein A, Barak A, Pollack A, Bukelman A, Katz H, Springer A, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, Cooney MJ, Alster Y, Rafaeli O, Malach R; Preferential Hyperacuity Perimeter Research Group. Results of a multicenter clinical trial to evaluate the preferential hyperacuity perimeter for detection of age-related macular degeneration. *Retina.* 2005
16. First FDA Cleared Ophthalmic App for Monitoring AMD and DR (ang.). Macular Degeneration Association.
17. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine* 2006;355:1432–44.
18. M. Ulińska, S. Kwiecień, J. Szaflik: Terapia fotodynamiczna w podłożkowej neowaskularyzacji w starczym zwyrodnieniu plamki - mechanizm działania, dotychczasowe wyniki, *Okulistyka – kwartalnik medyczny*, vol. 2, 2002.
19. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine* 2006;355:1419–31.

20. Ranieri G, Patruno R, Ruggieri E, Montemurro S, Valerio P, Ribatti D. *Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a target of bevacizumab in cancer: from the biology to the clinic*. „Curr Med Chem”. 13. 16, s. 1845–57, 2006. PMID: 16842197.
21. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, 2018-04-16. [dostęp 2018-10-16].
22. Roche: Macugen 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Europejska Agencja Leków, 2006. [dostęp 2018-10-16].
23. Gaudreault J, Gunde T, Floyd H, et al. Preclinical pharmacology and safety of ESBA1008, a single-chain antibody fragment, investigated as potential treatment for age related macular degeneration. Poster presented at: The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), May 6-10, 2012, Fort Lauderdale, Florida.
24. Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, et al. Single-chain antibody fragment VEGF inhibitor RTH258 for neovascular age-related macular degeneration: a randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016;123:1080e1089.
25. Tietz J, Spohn G, Schmid G, et al. Affinity and potency of RTH258 (ESBA1008), a novel inhibitor of vascular endothelial growth factor A for the treatment of retinal disorders. Poster presented at: The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), May 3-7, 2015, Denver, Colorado.
26. Auf der Maur A, Escher D, Barberis A. Antigen-independent selection of stable intracellular single-chain antibodies. *FEBS Lett*. 2001;508:407e412.
27. Escher D, Schmidt A, Steiner P, et al. Single-chain antibody fragments in ophthalmology. Poster presented at: European Society of Retina Specialists (EURETINA) 15th Congress, September 17-20, 2015, Nice, France.
28. Thiel MA, Coster DJ, Standfield SD, et al. Penetration of engineered antibody fragments into the eye. *Clin Exp Immunol*. 2002;128:67e74.

29. Fernandes CFC, Pereira SDS, Luiz MB, et al. Camelid singledomain antibodies as an alternative to overcome challenges related to the prevention, detection, and control of neglected tropical diseases. *Front Immunol.* 2017;8:653.
30. Yokota T, Milenic DE, Whitlow M, Schlom J. Rapid tumor penetration of a single-chain Fv and comparison with other immunoglobulin forms. *Cancer Res.* 1992;52:3402e3408.
31. Borrás L, Gunde T, Tietz J, et al. Generic approach for the generation of stable humanized single-chain Fv fragments from rabbit monoclonal antibodies. *J Biol Chem.* 2010;285: 9054e9066.
32. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2019.04.017>.
33. Singh RP, Wykof CC, Tadayoni R, et al. Visual and expanded anatomical outcomes for brolocizumab versus aflibercept in patients with neovascular AMD: 96-week data from HAWK and HARRIER [abstract]. *Investig Ophthalm Vis Sci.* 2019;60(9):5194.
34. Dugel PU, Jafe GJ, Sallstig P, et al. Brolocizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial. *Ophthalmology.* 2017;124(9):1296–304.

INNOWACJE W LECZENIU DYSFUNKCJI GRUCZOŁÓW MEIBOMA – KLUCZ DO SKUTECZNEJ TERAPII ZESPOŁU SUCHEGO OKA

Rafał Górka, Oliwia Pluta, Michał Adamczyk, Sugarmaa Baasansuren

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religii
przy katedrze Biofizyki Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Abstrakt

Zespół suchego oka należy do najczęściej spotykanych schorzeń w gabinecie okulisty i w znaczący sposób wpływa na jakość życia dotkniętych nim osób. Jako główną przyczynę tego zespołu uznaje się obecnie dysfunkcje gruczołów meiboma. Gruczoły te, zlokalizowane w górnej i dolnej powiece wytwarzają warstwę lipidową filmu łzowego, odpowiedzialną za redukcję utraty wody. Dotychczas stosowane metody jak masaż powiek, ciepłe okłady, sztuczne łzy, suplementacja Omega-3 i antybiotyki mające na celu redukcję stanu zapalnego oka wykazywały ograniczoną skuteczność lub były uciążliwe aplikacji. Doprowadziło to do rozwoju nowych skuteczniejszych metod leczenia dysfunkcji gruczołów Meiboma. System LipiFlow wykorzystuje ciepło i nacisk aplikowane automatycznie, system IPL opiera się na wykorzystaniu polichromatycznego światła, maski EyeGiene i Blephasteam pozwalają na kontrolę aplikowanej temperatury, a specyfiki oparte na miodzie Manuka, diquafosolu i semifluorowanych alkanach nie tylko pomagają złagodzić symptomy, ale oddziałują na ich przyczynę. Punkcja Gruczołów może być optymalnym rozwiązaniem dla części pacjentów, ale wymaga ono dalszych badań. Opisane terapie różnią się między sobą skutecznością i mają również swoje ograniczenia.

Słowa kluczowe: MGD, IPL, LipiFlow, DED, EDE, Gruczoły Meiboma

Abstract

The Dry Eye Syndrome (DED) is among the most prevalent disease encountered in the ophthalmologist office and significantly influence the quality of life of affected people. Meibomian Gland Dysfunction (MGD) is now recognized as the most common cause of the DED. The Meibomian Glands are localized in the lower and upper lid and maintain the lipid layer of the tear film. That layer is responsible for reduction of water evaporation from the ocular surface. The standard procedures for MGD as lid massage, warm compresses, artificial tears, Omega-3

supplementation, and antibiotics aimed to reduce the inflammation of the ocular surface show limited efficacy and are arduous in application. It has led to the development of novel, more efficient therapies. The LipiFlow system is based on automated heat and pressure application, the IPL system uses polychromatic light, EyeGiene and Blephasteam masks allow for better temperature control. The treatments based on Manuka honey, diquafosol and semi fluorinated alkanes do not only alleviate the symptoms, but also act on its cause. Meibomian Gland Probing can be an optimal solution for some patients, however more research on it is needed. Described treatments differ between each other in efficiency and also have their corresponding limitations.

Keywords: MGD, IPL, LipiFlow, DED, EDE, Meibomian Glands

1. WSTĘP

Zespół suchego oka (*Dry Eye Diseases* – DED) został zdefiniowany jako wieloczynnikowa choroba łez i powierzchni oka objawiająca się dyskomfortem, zaburzeniami widzenia i niestabilnością filmu łzowego. Dwa główne typy DED to AADE (*Aqueous Deficient Dry Eye*) w przypadku, którego zaburzenia powstają w wyniku niewystarczającej produkcji łez oraz EDE (*Evaporative Dry Eye*) gdzie główną przyczyną leży w nadmiernym parowaniu wody z filmu łzowego z powierzchni oka [1]. Szacuje się, że choroba ta występuje w zakresie od 4.4% do 50% światowej populacji [2]. Ma ona znaczący wpływ na codzienne funkcjonowanie pacjentów, a w zaawansowanych przypadkach jej impakt na jakość życia jest porównywalny z koniecznością wykonywania szpitalnych dializ. Występowanie DED stanowi również znaczący ciężar ekonomiczny dla społeczeństwa w postaci wydatków na leczenie. Dla przykładu koszt leczenia DED w Stanach Zjednoczonych wynosi 3.84 miliarda dolarów rocznie. Dodatkowo DED związane jest również ze spadkiem produktywności osób dotkniętych, które mimo obecności na stanowisku, pracują z niższą wydajnością, co dotyczy szczególnie pracy biurowej [2]. Najczęstszą przyczyną zarówno EDE jak i ogólnie ujętego DED jest dysfunkcja gruczołów Meiboma czyli MGD (*Meibomian Gland Dysfunction*) [3]. Zarówno MGD jak i DED mają charakter samonapędzającego się błędnego koła, w którym centralną rolę grają hiperosmolarność płynu łzowego i stan zapalny. Terapie skupiające się na gruczołach Meiboma mają na celu przywrócenie ich normalnego funkcjonowania, co może przerwać błędne koło DED i przywrócić homeostazę powierzchni oka [3]. Celem tego rozdziału jest opisanie i analiza nowych, innowacyjnych metod w terapii MGD jako potencjalnej drogi do rozwiązania problemu DED.

2. BUDOWA I FUNKCJA GRUCZOŁÓW MEIBOMA

Gruczoły tarczowe zwane również gruczołami Meiboma można zaklasyfikować jako powiększone i zmodyfikowane gruczoły łojowe. Zlokalizowane są one w tylnej części powiek między mięśniem okrężnym oka, a błoną śluzową w pojedynczy rząd 20-40 gruczołów które widoczne są na rycinie 1. Zarówno liczniejsze jak i większe gruczoły występują w górnej powiece [4].



Rycina 1. Obraz gruczołów tarczowych dolnej powieki uzyskany za pomocą urządzenia Lipiviev II [Źródło: <https://genevaeeye.com/wp-content/uploads/2015/09/Dynamic-Illumination-Normal.jpg>]

Składają się one z licznych pęcherzyków wydzielniczych uchodzących do przewodu wyprowadzającego, którego nabłonek jest częściowo skeratynizowany [4]. Zwiększenie keratynizacji może prowadzić do obstrukcji i stanów patologicznych [5]. Produkcja wydzieliny jest ciągła, jednak jej uwalnianie na powierzchnię następuje jedynie podczas mrugnięcia dzięki “wyciskającemu” działaniu mięśni. Tłumaczy to nasilenie się symptomów DED, gdy mruganie jest ograniczone, np. podczas czytania [4]. Funkcją gruczołów Meiboma jest wydzielanie polarnych, jak i niepolarnych lipidów współtworzących film łzowy. Składa się on z 3 przechodzących w siebie warstw – śluzowej ograniczającej hydrofobiczność nabłonka rogówki, – wodnej zawierającej składniki odżywcze, jony zapewniające optymalną osmolarność i przeciwbakteryjne proteiny, – lipidowej, której głównym celem jest ograniczenie ewaporacji warstwy wodnej. Badania na królikach wykazały, że pozbawienie warstwy lipidowej zwiększyło utratę wody 10-20 krotnie [6]. Warstwa lipidowa jest stabilna i zmienia swój

kształt podczas mrugania jak "harmonijka" mieszając się przy tym częściowo z rezerwuarami lipidów przy dolnej i górnej powiece. Zmiana równowagi w rodzajach wydzielanych lipidów może zaburzyć tę dynamiczną równowagę i stabilność omawianej warstwy [4].

3. DYSFUNKCJA GRUCZOŁÓW MEIBOMA

Dysfunkcja gruczołów tarczowych, czyli MGD (*Meibomian Gland Dysfunction*) jest zaburzeniem mającym zazwyczaj charakter obstrukcyjny. Obstrukcja ta może być związana z wspomnianą hiperkeratyzacją przewodów lub zagęszczeniem ich wydzieliny [6]. Większość przypadków jest idiopatyczna [7], jednak występowanie MGD wzrasta z wiekiem [5, 7, 4] i jest powszechniejsze wśród kobiet [7]. Dodatkowo MGD może być związane z trądzikiem różowatym i infekcją bakteryjną. Szacunki występowania MGD w całej populacji są bardzo różne i wahają się od 5% do 80%. W MGD zaobserwować można zmianę w kompozycji wydzielanych lipidów które stają się bardziej nasycone [8]. Wiąże się to wzrostem ich temperatury topnienia, która w fizjologicznych warunkach znajduje się w zakresie między 32°C a 40°C [6] oraz większą lepkością wydzieliny [8]. Fakt ten ma kluczowe znaczenie przy wielu opisywanych terapiach. Zaburzenie warstwy lipidowej skutkuje przyspieszonym parowaniem filmu łzowego [4]. Nadmierna utrata wody prowadzi do jego hiperosmolarności, której wynikiem jest uszkodzenie nabłonka oraz zapoczątkowanie procesów zapalnych powierzchni oka [6]. Stan ten powoduje utratę komórek kubkowych, odpowiedzialnych za utrzymanie warstwy śluzowej, której podstawą są mucyny. Prowadzi to do dalszej destabilizacji płynu łzowego, która z kolei przyczynia się do wzrostu jego osmolarności, zamykając błędne koło DED [3]. W ten wśród osób z MGD mogą występować objawy suchego oka nawet przy normalnym czy zwiększonym wydzielaniu łez.

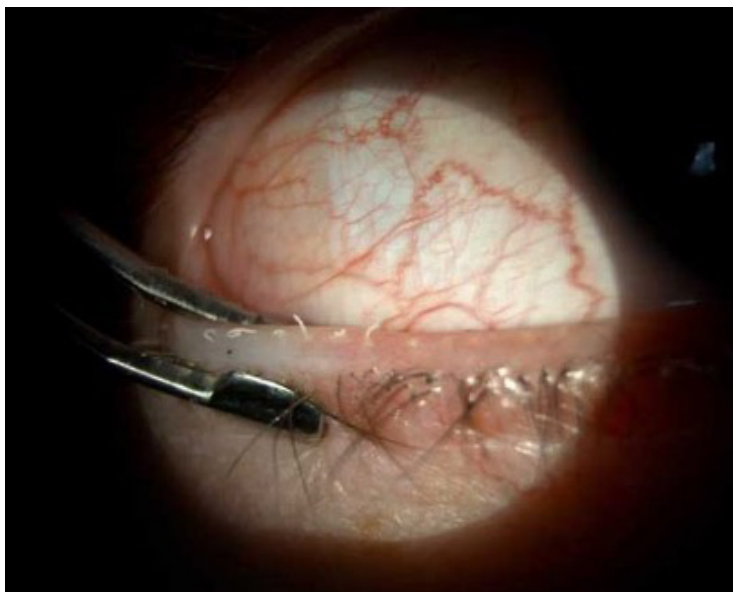
Patologiczne zmiany mogą być widoczne również w samych gruczołach - po zaaplikowaniu nacisku wydzielana jest mała ilość bądź brak wydzieliny, a ich ujścia mogą okazać się zaczopowane. Wydzielana substancja może mieć również konsystencję „pasty do zębów” lub być mętna, a nie przejrzysta jak w prawidłowych gruczołach [4]. Numeryczna ocena liczby wydzielających gruczołów jak i jakości tej wydzieliny, czyli MGSS (*Meibomian Gland Secretion Score*) jest często stosowana w celu oceny stanu pacjenta i efektywności terapii [9]. Podczas badania fizykalnego sam brzeg powieki może być nieregularny, przekrwiony i pogrubiony z występującą teleangiektazją (patologicznymi naczynekami krwionośnymi). Cechy te widoczne są na rycinie 2.



Rycina 2. Obraz powieki z MGD. Widoczne jest zaczerwienienie ujęć gruczołów, mętna wydzielina, przekrwienie i pogrubienie powieki [Źródło: <https://th.bing.com/th/id/R82a36b35371c227e1dcccfab8c18022c?rik=V0RqfvLe9scfDA&riu=http%3a%2f%2fwww.opticians-falkirk.co.uk%2fwp-content%2fuploads%2f2014%2f11%2fmgd.jpg&ehk=WY%2bFPcUrhjRi6Hhnq3%2fHlucaD8TIGqK3RZaiyHqOSu0%3d&risl=&pid=ImgRaw>]

4. DOTYCHCZASOWE METODY LECZENIA

Tradycyjne metody leczenia skupiały się głównie na zwiększonej higienie powiek, stosowaniu ciepłych okładów i masażu [4]. Wykonywanie dwa razy dziennie okładów jest nie tylko uciążliwe, ale również mało skuteczne – ich temperatura bardzo szybko spada i prawie niemożliwa jest jej kontrola. Dodatkowo powierzchnia oka nie jest w żaden sposób chroniona przed ewentualnym przegrzaniem [10]. Względnie efektywną, jednak niezwykle bolesną metodą jest manualne wyciskanie zawartości gruczołów (rycina 3) [10]. W celu redukcji stanu zapalnego i możliwej infekcji bakteryjnej przepisywane są również leki przeciwzapalne oraz antybiotyki jak np. tetracyklina. Lek ten musi być jednak stosowany przez długi, kilkumiesięczny okres i pojawiały się problemy z jego tolerancją [4,8]. Dodatkowo, stosowano suplementację kwasami Omega-3, dzięki której poprawę w odczuwanych symptomach zarejestrowano po roku stosowania [11]. Poza tymi metodami stosowane są objawowo sztuczne łzy i krople do oczu. Metody te jednak nie pozwalały na zadowalającą i trwałą poprawę objawów suchego oka spowodowanego MGD lub ich aplikacja była zbyt czasochłonna czy bolesna [12,13]. Doprowadziło to do stworzenia nowych terapii jak i do znacznego ulepszenia obecnych.

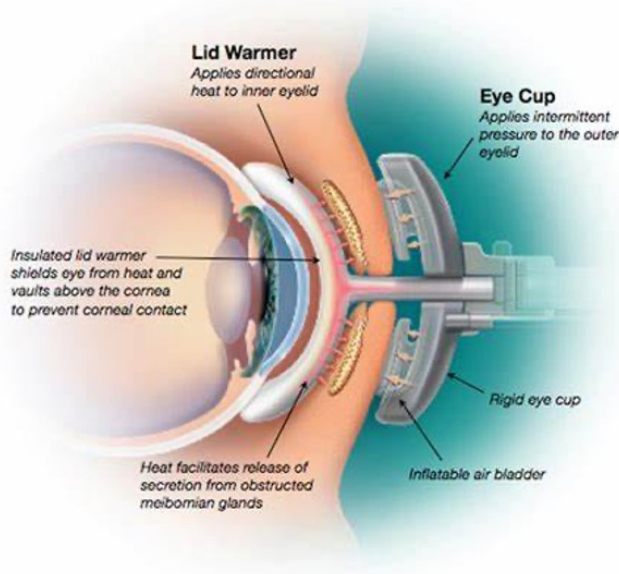


Rycina 3. Ręczna ekspresja gruczołów. Widoczne jest uwalnianie nieprawidłowej wydzieliny o konsystencji "pasty do zębów" [Źródło: <https://th.bing.com/th/id/R91154c0c602e3b8ded5a2289a660dd7f?rik=%2f2kbJM%2fcRD%2b9bA&riu=http%3a%2f%2fdryeyecentre.co.uk%2fwp-content%2fuploads%2f2018%2f08%2fManual-expression-of-lower-lid-e1538682576639.jpg&ehk=M1aOvcn%2bG3rEMejNvUGkicY7GzfSOpJOagorSuxt%2fLM%3d&risl=&pid=ImgRaw>]

5. TERMICZNA PULSACJA

Usunięcie obstrukcji i zastanej wydzieliny jest kluczowe w przywróceniu prawidłowej funkcji gruczołów [12,13]. Urządzenia osiągające ten cel za pomocą ciepła i nacisku integrują i zwielokrotniają zalety ciepłych kompresów, masażu i ręcznego wyciskania, ograniczając ich wady. Urządzenie opracowane przez TearScience – LipiFlow oparte jest na ogrzewaniu gruczołów Meiboma do temperatury 42,5°C i wywieraniu na nie rytmicznego, pulsacyjnego nacisku [12]. W klasycznych kompresach energia cieplna musi przejść przez skórę, mięśnie i błaszkę tarczową zanim osiągnie gruczoły Meiboma. Dodatkowo przednia powierzchnia powieki jest bogato zaopatrzona w naczynia krwionośne, które szybko odprowadzają dostarczane ciepło. Temperatura okładów, wymienianych co 2 minuty pozwala na ogrzanie wewnętrznej powierzchni powieki do około 40°C, co jak wspomniano stanowi górną granicę topnienia prawidłowej wydzieliny, a może okazać się niewystarczające w przypadku

MGD [13]. Urządzenie LipiFlow rozwiązuje te problemy poprzez ogrzewanie bezpośrednio wewnętrznej strony powieki. Jest ona ogrzewana za pomocą wymiennego elementu mającego bezpośredni kontakt z powieką. Umieszczony podobnie jak soczewka kontaktowa ogrzewacz powieki (Lid Warmer) wysłany jest od wklęsłej, bliższej rogówce strony przez izolujący materiał chroniący ją przed przegrzaniem, natomiast od wypukłej strony znajduje się część ogrzewająca. Utrzymuje ona temperaturę ok. 42,5 °C. Spoczywający na zewnętrznej powierzchni powieki kubek oczny (EyeCup) wyposażony jest w nadmuchujący się woreczek (*inflatable air bladder*). Zmienia on rytmicznie swoją objętość, w taki sposób, że powieki masowane są w kierunku brzegu, czyli w stronę ujść gruczołów [9,13]. Urządzenie to przedstawiono na rycinie 4.



Rycina 4. Schemat przedstawiający budowę i działanie systemu LipiFlow. Widoczna jest jego umiejscowienie po obu stronach powieki oraz kierunki działania ciepła i nacisku [Źródło: <https://th.bing.com/th/id/OIP.Tk643OMj6DnMAFNmX5OKDgHaG4?pid=ImgDet&rs=1>]

Konieczny do ekspresji gruczołów nacisk jest zdecydowanie niższy niż podczas manualnej procedury, ponieważ wydzielina jest już płynna [12]. Dzięki temu zabieg ten jest praktycznie bezbolesny - średni wynik bóli w skali od 1 do 10 w jednym badaniu wynosił 1. 4 [13] w innym natomiast 2.4 [10]. Już pojedyncza 12 minutowa sesja pozwala na poprawę funkcjonowania

gruczołów tarczowych oraz związane z nią osłabienie symptomów suchego oka [7]. Do oceny tych zmian używano takich wskaźników jak TBUT (*Tear Break Up Time*) czyli czas po którym przerywana była ciągłość filmu łzowego (bez mrugania), MGSS (*Meibomian Gland Secretion Score*), który jest określany na podstawie numerycznej klasyfikacji prawidłowości wydzieliny gruczołów oraz MGYLS (*Meibomian Glands Yielding Liquid Secretion*) oznaczający liczbę gruczołów dających płynną wydzielinę. Po za tym w celu oceny nasilenia symptomów suchego oka używano skal OSDI (*Ocular Surface Disease Index* - Wskaźnik Zaburzeń Powierzchni Oka) oraz SPEED (*Standard Patient Evaluation of Eye Dryness* - Standardowa Ocena Pacjentów z Objawami Suchego Oka) [7,9,10,12,13]. Wszystkie badania poza jednym wykazały poprawę w zakresie wymienionych wskaźników [12]. Terapia LipiFlow odznacza się trwałością uzyskanych efektów. Badania wykazywały częściowo utrzymaną poprawę po okresie 9 miesięcy [9], roku [14] a nawet 3 lat [15]. Co więcej wskaźniki MGSS i MGYLS były korzystniejsze po 3 latach niż po miesiącu od terapii, co może wskazywać na kontynuację procesu regeneracji gruczołów. Wśród 45% pacjentów zarejestrowano jednak nawrót objawów, co może wskazywać na znaczenie innych niż MGD zaburzeń homeostazy powierzchni oka [15]. LipiFlow okazał się również znacząco skuteczniejszy od stosowanych codziennie przez 2 tygodnie ciepłych kompresów [13], a jedna 12 minutowa sesja dawała podobne efekty do 3 miesięcznego stosowania ciepłych kompresów 2 razy w ciągu doby [16]. System LipiFlow jest również bezpieczny i komfortowy dla pacjenta i otrzymał dopuszczenie do stosowania przez amerykańską FDA (*Food and Drug Administration*). W żadnym z badań nie zarejestrowano poważnych skutków ubocznych, [12] a tylko w jednym zarejestrowano przejściowy dyskomfort u 5% uczestników [7]. Ograniczeniem stosowania tej terapii może być jednak wysoka cena urządzenia [16].

Na podobnej zasadzie oparty jest aparat iLUX. Składa się on z wymiennej silikonowej końcówki, której jedna część znajduje się w kontakcie ze spojówką powieki i ogrzewa ją, druga zaś z jej zewnętrzną powierzchnią oraz z ręcznie trzymanego modułu. Moduł ten zawiera szkło powiększające, które umożliwia obserwację gruczołów oraz wyświetlacz wskazujący temperaturę. W przeciwieństwie do systemu LipiFlow osoba aplikująca może na bieżąco modyfikować siłę nacisku i temperaturę w zależności od odpowiedzi danej grupy gruczołów. Urządzenie to przedstawione jest na rycinie 5. W randomizowanym badaniu klinicznym wykazano brak statystycznie znaczącej różnicy w efektywności tych urządzeń, co wskazuje, że mogą być używane zamiennie [17].



Rycina 5. Urządzenie iLUX. Widoczna jest wymienna końcówka (disposable tip) która wchodzi w kontakt z powieką, wyświetlacz wskazujący temperaturę (display) oraz szkło powiększające (magnifier), umożliwiające obserwację gruczołów [Źródło: https://www.dovepress.com/cr_data/article_fulltext/s234000/234008/img/OPTH_A_234008_O_F0001g.jpg]

6. INTENSYWNE ŚWIATŁO PULSACYJNE

Terapia IPL znajduje szerokie zastosowanie w dermatologii w terapii takich zmian jak trądzik różowaty, teleangiektazja w obrębie twarzy czy zmiany pigmentowe. Podczas terapii twarzowej naczyniakowatości zauważono poprawę w objawach MGD, co zapoczątkowało badania nad dostosowaniem IPL do leczenia MGD [18]. Terapia IPL opiera się na zastosowaniu polichromatycznego promienia świetlnego o długości fali w zakresie 500 –1200 nm w impulsach o zróżnicowanym czasie trwania [19]. Emitowane światło absorbowane jest przez chromofory obecne w skórze, takie jak hemoglobina, melanina oraz woda. Wyzwalane w ten sposób ciepło indukuje tzw. selektywną fototermolizę tkanek [20]. Głębokość penetracji promieni zależy od długości fali i może być regulowana poprzez użycie filtrów [19]. Energia świetlna powstaje, gdy prąd elektryczny przechodzi przez wypełnioną ksenonem komorę, a emisja ta kontrolowana jest przez komputer [19]. Sposób oddziaływania IPL na gruczoły Meiboma nie jest całkowicie ustalony, jednak istnieje kilka prawdopodobnych wyjaśnień:

- Zwiększenie płynności wydzieliny przez wzrost temperatury [20]. IPL miałoby podobny mechanizm działania jak opisywane w poprzednim rozdziale terapie. Jednak chociaż energia cieplna jest uwalniana podczas fototermolizy, wzrost temperatury może być zbyt mały aby wytłumaczyć leczniczy efekt IPL [7].

- Zniszczenie powierzchownych naczyń krwionośnych. Jak wspomniano, MGD wiąże się z powstawaniem nieprawidłowych naczynek krwionośnych. Uwalniane z nich cytokiny prozapalne wywołują stan zapalny gruczołów [20]. Absorbacja fal IPL przez hemoglobinę powoduje wzrost temperatury w naczyniach indukując ich koagulację i zniszczenie. Działanie to jest szczególnie widoczne w przypadku naczyń powyżej 150 mikrometrów, gdyż zawierają one więcej hemoglobiny [21].

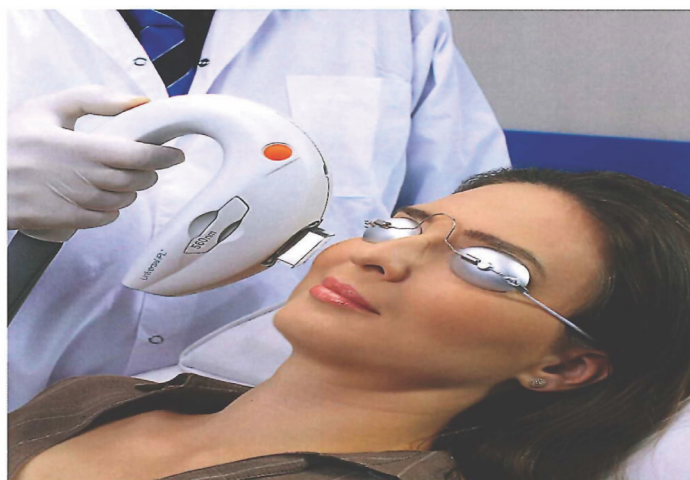
- Fotomodulacja mitochondriów do zwiększonej produkcji ATP przez szybszy transfer elektronów pobudzając aktywność komórek. Może przyczynić się do regeneracji i odmłodzenia tkanek [7,20].

- Zmniejszenie populacji mikrobow i bakterii, które kolonizując powiekę wywołują stan zapalny i wydzielają toksyczne substancje np. lipazy, które zaburzają właściwości wydzieliny gruczołów. Przykładem takiego organizmu jest pasożyt *Demodex folliculorum*, który zawiera w swoim szkielecie chromofory podatne na fototermolizę indukowaną IPL [20, 22].

Istnieją również inne teorie, jak obniżenie poziomu cytokin prozapalnych, spowolnienie wymiany komórek nabłonka czy redukcję stresu oksydacyjnego [20] Przypuszczalnie dopiero połączenie tych hipotez mogłoby w pełni wyjaśnić terapeutyczny efekt IPL. Określenie, które z tych czynników mają największy wpływ pozwoliłoby na optymalizację terapii.

W większości przypadków IPL aplikowano na skórę poniżej dolnej powieki jak pokazano rycinie 6, gdyż użycie bezpośrednio na powiekach mogłoby doprowadzić do uszkodzenia bogatej w pigment tęczówki. Testuje się jednak zastosowanie IPL bezpośrednio na powiekę z dodatkową ochroną powierzchni oka. [18] W większości badań aplikacja IPL połączona było z następującą po niej procedurą MGX (*Meibomian Gland Expression*), czyli ręcznym wyciskaniem zawartości gruczołów [7,20]. Zazwyczaj przeprowadzane są 3-4 sesje, jednak zarówno ich optymalna liczba jak i odstępy czasowe między nimi nie są jeszcze ustalone [7,20]. Wykazano jednak, że 5 i więcej sesji daje 17,5 raza większą szansę na poprawę niż jedynie 1-3 sesji [22]. Większość dostępnych badań wskazuje skuteczność IPL w poprawie odczuwanych symptomów (SPEED, OSDI) jak i obiektywnych wskaźników stanu gruczołów (np.: TBUT, MGYSS, LLT – *Lipid Layer Thickenss*, czyli grubość warstwy lipidowej) [7,

20, 23]. Randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone przez Arita i wsp. wykazało skuteczność IPL w połączeniu z MGX wśród pacjentów z nawracającym MGD przy zastosowaniu ośmiu sesji, każdej co 3 tygodnie (kryterium włączenia do badania była próba leczenia MGD co najmniej 3 metodami poza ciepłymi kompresami i zwiększoną higieną powiek w przeciągu 2 lat). MGX z IPL okazało się również statystycznie znacząco bardziej skuteczne od samego MGX [24]. W innym badaniu kuracja IPL połączona z MGX dała poprawę u 86% z 22% pacjentów, którzy wcześniej bez poprawy w symptomach korzystali z urządzenia LipiFlow [25]. Wyniki te mogą sugerować zastosowanie IPL z MGX jako terapii "ostatniej szansy" dla pacjentów z uporczywym MGD. Należy jednak pamiętać, że część pacjentów nie odpowiada pozytywnie również na tą metodę, a ból związany z MGX może być nieakceptowalny dla niektórych [25]. W badaniach zaobserwowano także spadek poziomu cytokin prozapalnych oraz zmiany mikrostruktury gruczołów [7] Aby zachować uzyskane efekty prawdopodobnie konieczne byłoby okresowe powtarzanie terapii. Rong i wsp. zaobserwowali utrzymanie poprawy w SPEED, TBUT i MGYSS po 3 sesjach przez okres 6 miesięcy, jednak poprawa ta zaniknęła po okresie 9 miesięcy [26]. Jeśli stosowana poprawnie, IPL jest metodą bezpieczną, aczkolwiek błędy w zabezpieczeniu oka podczas zabiegu mogą mieć poważne skutki. Tęczówka bogata jest w pigmenty będące chromoforami - absorbują one energię świetlną z zakresu IPL, co może doprowadzić do ich fototermolizy i powodować zniszczenie siatkówki. Znane są przypadki trwałego uszkodzenia siatkówki podczas kosmetycznych zabiegów IPL w okolicy oczu, których skutkiem było zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka, trwałe problemy z adaptacją, [27] ból okolicy oka i fotofobia znacząco utrudniające normalne funkcjonowanie, które utrzymywały się nawet 2 lata [28]. Również przy prawidłowym użyciu IPL występują łagodniejsze skutki uboczne jak ból, zaczerwienienie, powstawanie pęcherzy, obrzmienie policzków czy częściowa utrata rzęs. Poza ostatnim przykładem komplikacje te miały one charakter przejściowy i zaniknęły samoistnie [7,20]. W jednym z badań takie działania niepożądane zaobserwowano u 14 % badanych. [22] Terapia ta nie powinna być stosowana wśród osób o ciemnej skórze (typy 5 i 6 w skali Fitzpatricka), które są zbyt wrażliwe na działanie IPL [22].



Rycina 6. Widoczna aplikacja urządzenia IPL w na skórę poniżej dolnej powieki oraz zabezpieczenie oczu przed możliwymi skutkami ubocznymi [Źródło: <https://www.theeyeassociates.com/wp-content/uploads/2019/11/IPL-laser-in-use-on-model-300-dpi.jpg>]

7. POZOSTAŁE METODY

Poza wcześniej powstaniem opisanej termiczną pulsacją i IPL w ostatnich latach wprowadzono również inne, nowe metody leczenia MGD jak i postulowano ulepszenia w tradycyjnych terapiach. Najczęściej stosowane w kuracji MGD są ciepłe kompresy. Podwyższona temperatura topnienia wydzieliny w MGD prowadzi do jej zastania w ujściach gruczołów. Ogrzewanie powiek pozwala na upłynnienie wydzieliny, która może w tym stanie zabezpieczać film łzowy przed nadmiernym parowaniem. Powstałe urządzenia takie jak maski EyeGiene (widoczna na rycinie 7) czy Blephasteam (widoczna na rycinie 8) działają w bardzo podobny sposób, jednak pozwalają na utrzymanie stałej, kontrolowanej temperatury i dają większą wygodę użytkowania. [7] Maski EyeGiene zawiera woreczki, w których umiejscawia się wymienna saszetki z substancjami chemicznymi, które reagując egzoenergetycznie pozwalają uzyskać temperaturę 40°C przez 8-10 minut. [29] Maski Blephasteam jest urządzeniem elektrycznym, które przekazuje energię ciepłą do powiek za pomocą pary. [29] W badaniu porównującym wymienione maski z okładami z ciepłego ręcznika znacząco bardziej skuteczne okazał się jedynie Blephasteam, natomiast EyeGiene dało porównywalne wyniki co tradycyjne kompresy. [29] Inne badanie wskazuje jednak na większą skuteczność zarówno EyeGiene

jak i Blephasteam niż tradycyjnych kompresów. [30] Obiecujące wyniki uzyskane zostały również przez Villani i wsp. które wskazują skuteczność maski Blephasteam wśród pacjentów nieodpowiadających na 3 tygodniową terapię zwykłymi kompresami [31]. Chociaż codzienne stosowanie tych urządzeń jest mniej skuteczne niż pojedyncza, 12 minutowa sesja LipiFlow [30], to ich niższa cena i dostępność czyni z nich odpowiednią pierwszą terapię w niezaawansowanych przypadkach [7]. Efektywność tego typu rozwiązań można także zwiększyć przez dodatek mentolu. Zwiększa on produkcję łez poprzez stymulację wrażliwych na zimno neuronów. Dodatek mentolu pozwolił uzyskać poprawę w TBUT i zwiększenie objętości menisku łzowego, które nie wystąpiły w przypadku terapii samym ciepłem [7, 32].



Rycina 7. Widoczna maska EyeGiene wraz z parą wymiennych wkładów ogrzewających [Źródło: https://cdn01.zipify.com/images/000/472/661/original/5200482_20180604T215006.jpeg]

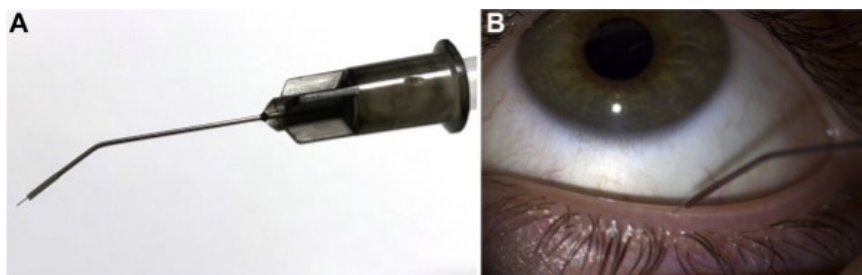


Rycina 8. Widoczna zasilana elektrycznie maska Blephasteam [Źródło: https://static.friederichs.nl/_400x266_/catalogus/blephasteam-incl.-100-ringen/300453_1-3-1450202434.png]

Kolejną modyfikacją standardowej terapii jest dodatkowe zastosowanie produktów z miodem Manuka, mającym właściwości antybakteryjne i stymulujące nabłonek. W randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym na grupie 114 pacjentów oceniono efekty włączenia do standardowej terapii opartej na ciepłych kompresach i masażu powiek kropli Optimel z 16 % zawartością miodu Manuka i żelu Optimel z 96% zawartością tej substancji. Zastosowanie tych produktów pozwoliło na uzyskanie poprawy w zdolności wydzielniczej gruczołów, której nie zaobserwowano w grupie kontrolnej. W grupach z preparatami opartymi na miodzie zmniejszyła się również znacząco potrzeba korzystania z nawilżających kropli, a krople Optimel przyczyniły się również do redukcji liczebności kolonii bakteryjnych. Nie zarejestrowano żadnych poważnych komplikacji, jednak wadą tych produktów jest występowanie pieczenia i zaczerwienienia po aplikacji. Może to zniechęcić pacjentów do regularnego użytkowania [33]. Innym środkiem wartościowym w terapii MGD okazał się diquafosol. Substancja ta jest stymulatorem receptorów P2Y₂, które obecne są w komórkach gruczołów Meiboma, a ich stymulacja prowadzi prawdopodobnie do zwiększonej produkcji lipidów także w przypadku oczu dotkniętych MGD. Zastosowanie jednej kropli 3% roztworu tej substancji poprawiło stabilność filmu łzowego, zwiększyło grubość warstwy lipidowej i złagodziło odczuwane symptomy na co najmniej 90 minut. Środek ten okazał się również znacząco bardziej skuteczny w porównaniu z tradycyjnymi sztucznymi łzami [34]. Alternatywą dla tradycyjnych nawilżających kropli do oczu są także produkty oparte na semifluorowanych alkanach. Ich przykładem są krople NovaTears. Zawierają one 100% perfluoroheksyloktanu. Ciecz ta odznacza się z jednej strony niskim napięciem powierzchniowym, co pozwala na jego łatwe rozprowadzanie, z drugiej zaś jest amfifilowa i ma zdolność rozpuszczania lipidów. Właściwości te pozwalają na efektywne rozpuszczanie i rozprowadzenie po powierzchni oka zalegającej w ujściach gruczołów wydzieliny. Poprawia to jakość warstwy lipidowej filmu łzowego, przyczyniając się również do odblokowania gruczołów. Po 6-8 tygodniowym stosowaniu zaobserwowano zwiększenie aktywnych wydzielniczo, złagodzenie objawów mierzonych skalą OSDI i zwiększenie stabilności filmu łzowego przy braku poważnych skutków ubocznych [35].

W ostatnich latach duże zainteresowanie wzbudziła punkcja gruczołów, czyli MGP (*Meibomian Gland Probing*). Polega ona na wprowadzeniu igły o szerokości 80 mikrometrów do ujścia gruczołu w sposób w celu poszerzenia go i usunięcia potencjalnej obstrukcji. Przyrząd do tej procedury jak i sama procedura przedstawione są na rycinie 9. Mimo bardzo dobrych wyników

pierwszych badań na małej grupie pacjentów, nie wszystkie późniejsze randomizowane badania kontrolne pozwoliły jednoznacznie stwierdzić większej skuteczności MGP od standardowych procedur, a nawet placebo.[36] Najczęstszą komplikacją MGP jest krwawienie z powiek, jednak nie zarejestrowano poważniejszych skutków ubocznych [7,36]. Konieczna jest większa liczba badań kontrolnych, aby określić skuteczność tej metody. Jednak inny sposób działania od innych terapii może być istotny w przypadkach opornego na leczenie MGD [7,36].



Rycina 9. A - Przyrząd stosowany w MGP. Do ujścia gruczołu wprowadzana jest 2-4 milimetrowa końcówka o szerokości 80 mikrometrów widoczna na końcu szerszej igły. B- Wprowadzanie końcówki do ujścia gruczołu. [Źródło: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0039625720301740-gr3.jpg>]

8. PODSUMOWANIE

Wszystkie opisane metody wykazują skuteczność w leczeniu MGD, mimo że większość z nich wymaga dalszych badań. Jednak zarówno efektywność tych terapii jak i ich dostępność są zróżnicowane. Biorąc pod uwagę długotrwałą i znaczącą poprawę już po pojedynczej 12 minutowej sesji urządzenie LipiFlow zdaje się odznaczać największą wydajnością. Prawdopodobnie jest to również najmniej uciążliwa i niekomfortowa forma terapii. Ograniczeniem tej metody jest jednak wysoka cena aplikacji i samego urządzenia jak i konieczność zaangażowania personelu medycznego. Podobne ograniczenia dotyczą terapii IPL, jednak metoda związana jest z większym nakładem czasu zarówno ze strony pacjenta jak i personelu, gdyż konieczne jest kilkukrotne powtórzenie sesji. Dodatkowo, terapia ta związana jest potencjalnie z ryzykiem uszkodzenia siatkówki, a w połączeniu z MGX sprawia znaczny dyskomfort. Nie może ona również być stosowana u osób bardzo ciemnym kolorze skóry. Chociaż brak jest bezpośredniego porównania IPL z LipiFlow, jedno z opisanych badań

wykazało skuteczność IPL u większości pacjentów odpornych na termiczną pulsację (LipiFlow). IPL może więc stanowić rozwiązanie dla pacjentów z uporczywym MGD. W odróżnieniu od tych terapii, rozwiązania jak maski EyeGiene i Blephasteam mogą być używane przez pacjenta samodzielnie w domu i stanowią skuteczniejszą i wygodniejszą alternatywę dla zwykłych kompresów. Cechują się również większą dostępnością niż LipiFlow i IPL. Ich istotnym ograniczeniem jest konieczność codziennego stosowania przez długi okres co wymaga dużej samodyscypliny ze strony pacjenta i może być postrzegana jako znaczna uciążliwość. Jako że większość pacjentów dotkniętych MGD stosuje nawilżające krople do oczu, środki o podobnej aplikacji, jednak o większej skuteczności i oddziałujące nie tylko na symptomy, ale również na ich przyczynę (krople i żel Optimel, krople NovaTears, krople zawierające diquafosol) mogą być łatwiej zaadoptowane. Efektywność MGP wymaga dalszych badań, jednak możliwie uda się zidentyfikować grupę pacjentów, dla których jest to optymalna, bądź jedyna skuteczna terapia. Poszerzone badania nad efektywnością poszczególnych metod, szczególnie porównujące je między sobą jak i rozwój nowych terapii może pozwolić na dobranie optymalnego leczenia dla każdego pacjenta i przynieść poprawę również tym którzy już od dłuższego czasu borykają się z objawami.

REFERENCJE

1. Bron A. Definition & classification of dry eye. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85:0-0. doi:10.1111/j.1600-0420.2007.01063_2857.x
2. Friedman N. Impact of dry eye disease and treatment on quality of life. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21(4):310-316. doi:10.1097/icu.0b013e32833a8c15
3. Baudouin C, Messmer E, Aragona P et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *British Journal of Ophthalmology.* 2016;100(3):300-306. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307415
4. Driver P, Lemp M. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol.* 1996;40(5):343-367. doi:10.1016/s0039-6257(96)80064-6
5. Foulks G. The Correlation Between the Tear Film Lipid Layer and Dry Eye Disease. *Surv Ophthalmol.* 2007;52(4):369-374. doi:10.1016/j.survophthal.2007.04.009

6. Bron A, Tiffany J. The Contribution of Meibomian Disease to Dry Eye. *Ocul Surf.* 2004;2(2):149-164. doi:10.1016/s1542-0124(12)70150-7
7. Lam P, Shih K, Fong P et al. A Review on Evidence-Based Treatments for Meibomian Gland Dysfunction. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice.* 2020;46(1):3-16. doi:10.1097/icl.0000000000000680
8. Foulks G, Borchman D. Meibomian Gland Dysfunction: The Past, Present, and Future. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice.* 2010;36(5):249-253. doi:10.1097/icl.0b013e3181ef0d37
9. Greiner J. A Single LipiFlow® Thermal Pulsation System Treatment Improves Meibomian Gland Function and Reduces Dry Eye Symptoms for 9 Months. *Curr Eye Res.* 2012;37(4):272-278. doi:10.3109/02713683.2011.631721
10. Friedland B, Fleming C, Blackie C, Korb D. A Novel Thermodynamic Treatment for Meibomian Gland Dysfunction. *Curr Eye Res.* 2011;36(2):79-87. doi:10.3109/02713683.2010.509529
11. Macsai M.S. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008;(106):336-365.
12. Blackie C, Carlson A, Korb D. Treatment for meibomian gland dysfunction and dry eye symptoms with a single-dose vectored thermal pulsation. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(4):306-313. doi:10.1097/icu.0000000000000165
13. Lane S, DuBiner H, Epstein R et al. A New System, the LipiFlow, for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea.* 2012;31(4):396-404. doi:10.1097/ico.0b013e318239aeea
14. Greiner J. Long-term (12-month) improvement in meibomian gland function and reduced dry eye symptoms with a single thermal pulsation treatment. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012;41(6):524-530. doi:10.1111/ceo.12033
15. Greiner J. Long-Term (3 Year) Effects of a Single Thermal Pulsation System Treatment on Meibomian Gland Function and Dry Eye Symptoms. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice.* 2016;42(2):99-107. doi:10.1097/icl.0000000000000166

16. Zhao Y, Veerappan A, Yeo S et al. Clinical Trial of Thermal Pulsation (LipiFlow) in Meibomian Gland Dysfunction With Pretreatment Meibography. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2016;42(6):339-346. doi:10.1097/icl.0000000000000228
17. Tauber J, Owen J, Bloomenstein M et al. Comparison of the iLUX and the LipiFlow for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction and Symptoms: A Randomized Clinical Trial *Clinical Ophthalmology*.2020;14:405–418. doi:10.2147/opth.s234008
18. Rong B, Tang Y, Tu P et al. Intense Pulsed Light Applied Directly on Eyelids Combined with Meibomian Gland Expression to Treat Meibomian Gland Dysfunction. *Photomed Laser Surg*. 2018;36(6):326-332. doi:10.1089/pho.2017.4402
19. Tashbayev B, Yazdani M, Arita R, Fineide F, Utheim T. Intense pulsed light treatment in meibomian gland dysfunction: A concise review. *Ocul Surf*. 2020;18(4):583-594. doi:10.1016/j.jtos.2020.06.002
20. Giannaccare G, Taroni L, Senni C, Scordia V. <p>Intense Pulsed Light Therapy In The Treatment Of Meibomian Gland Dysfunction: Current Perspectives</p>. *Clin Optom (Auckl)*. 2019;Volume 11:113-126. doi:10.2147/opto.s217639
21. Bäumlér W, Vural E, Landthaler M, Muzzi F, Shafirstein G. The effects of intense pulsed light (IPL) on blood vessels investigated by mathematical modeling. *Lasers Surg Med*. 2007;39(2):132-139. doi:10.1002/lsm.20408
22. Rolando Toyos, William McGill, and Dustin Briscoe. Photomedicine and Laser Surgery. Jan 2015.41-46.http://doi.org/10.1089/pho.2014.3819
23. Wladis E, Aakalu V, Foster J et al. Intense Pulsed Light for Meibomian Gland Disease. *Ophthalmology*. 2020;127(9):1227-1233. doi:10.1016/j.opthta.2020.03.009
24. Arita R, Fukuoka S, Morishige N. Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf*. 2019;17(1):104-110. doi:10.1016/j.jtos.2018.11.004
25. Vegunta S, Patel D, Shen J. Combination Therapy of Intense Pulsed Light Therapy and Meibomian Gland Expression (IPL/MGX) Can Improve Dry Eye Symptoms and Meibomian Gland Function in Patients

With Refractory Dry Eye. *Cornea*. 2016;35(3):318-322. doi:10.1097/ico.0000000000000735

26. Rong B, Tang Y, Liu R et al. Long-Term Effects of Intense Pulsed Light Combined with Meibomian Gland Expression in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Photomed Laser Surg*. 2018;36(10):562-567. doi:10.1089/pho.2018.4499

27. Lee W, Murdock J, Albini T, O'Brien T, Levine M. Ocular Damage Secondary to Intense Pulse Light Therapy to the Face. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2011;27(4):263-265. doi:10.1097/iop.0b013e31820c6e23

28. Lee W, Murdock J, Albini T, O'Brien T, Levine M. Ocular Damage Secondary to Intense Pulse Light Therapy to the Face. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2011;27(4):263-265. doi:10.1097/iop.0b013e31820c6e23

29. Sim H, Petznick A, Barbier S et al. A Randomized, Controlled Treatment Trial of Eyelid-Warming Therapies in Meibomian Gland Dysfunction. *Ophthalmol Ther*. 2014;3(1-2):37-48. doi:10.1007/s40123-014-0025-8

30. Yeo S, Tan J, Acharya U, Sudarshan V, Tong L. Longitudinal Changes in Tear Evaporation Rates After Eyelid Warming Therapies in Meibomian Gland Dysfunction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(4):1974. doi:10.1167/iovs.16-19088

31. Villani E, Garoli E, Canton V, Pichi F, Nucci P, Ratiglia R. Evaluation of a novel eyelid-warming device in meibomian gland dysfunction unresponsive to traditional warm compress treatment: an in vivo confocal study. *Int Ophthalmol*. 2014;35(3):319-323. doi:10.1007/s10792-014-9947-3

32. Arita R, Morishige N, Sakamoto I et al. Effects of a warm compress containing menthol on the tear film in healthy subjects and dry eye patients. *Sci Rep*. 2017;7(1). doi:10.1038/srep45848

33. Albiets J, Schmid K. Randomised controlled trial of topical antibacterial Manuka (*Leptospermum* species) honey for evaporative dry eye due to meibomian gland dysfunction. *Clinical and Experimental Optometry*. 2017;100(6):603-615. doi:10.1111/cxo.12524

34. Fukuoka S, Arita R. Tear film lipid layer increase after diquafosol instillation in dry eye patients with meibomian gland dysfunction: a randomized

clinical study. *Sci Rep.* 2019;9(1). doi:10.1038/s41598-019-45475-7

35. Steven P, Augustin A, Geerling G et al. Semifluorinated Alkane Eye Drops for Treatment of Dry Eye Disease Due to Meibomian Gland Disease. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2017;33(9):678-685. doi:10.1089/jop.2017.0042

36. Magno M, Moschowits E, Arita R, Vehof J, Utheim T. Intraductal meibomian gland probing and its efficacy in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol.* 2021. doi:10.1016/j.survophthal.2020.11.005

WSPÓŁCZESNE METODY REKONSTRUKCYJNE TĘCZÓWKI

Sugarmaa Baasansuren, Michał Adamczyk, Rafał Górka, Oliwia Pluta

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religii,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt

Tęczówka jest funkcjonalnym elementem przedniego odcinka oka, a pacjenci z jej wadami zmagają się z poważnymi zaburzeniami widzenia, a także problemami estetycznymi. Aniridia charakteryzuje się wrodzonym częściowym lub całkowitym brakiem tęczówki. Z myślą o pacjentach z aniridią, a także z zaburzeniami tęczówki będącymi skutkami urazów oka, interwencji chirurgicznych, czy albinizmu powstają coraz doskonalsze i dynamicznie rozwijające się implanty tęczówkowe. W 2018 FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) zatwierdziła pierwszą protetyczną tęczówkę w celu terapii chorób tęczówki dzieci oraz osób dorosłych. CustomFlex® Artificial Iris firmy HumanOptics jest elastycznym produktem wykonanym z silikonu i pełniącym funkcję sztucznej tęczówki, której bezpieczeństwo i skuteczność zostały potwierdzone w badaniu klinicznym obejmującym 389 osób. Poniższa praca ma celu omówienie nowoczesnych metod rekonstrukcyjnych tęczówki oka, a także ich wpływu na zdolność widzenia oraz jakość życia pacjentów.

Słowa kluczowe: sztuczna, tęczówka, aniridia, implant, proteza

Abstract

Iris is the functional part of the anterior segment of the eye, and patients with its defects struggle with severe visual disturbances as well as aesthetic problems. Aniridia is characterized by congenital partial or complete absence of the iris. For patients with aniridia, as well as iris disorders resulting from eye injuries, surgical interventions or albinism, more and more perfect and dynamically developing iris implants are being created. In 2018 the FDA (US Food and Drug Administration) approved the first prosthetic iris to treat iris diseases in children and adults. CustomFlex Artificial Iris by HumanOptics is a flexible product made of silicone that functions as an artificial iris, the safety and effectiveness of which have been confirmed in a clinical study involving 389 people. The following paper aims to discuss modern methods of reconstructing the iris of the eye, as well as their influence on the ability to see and the quality of life of patients.

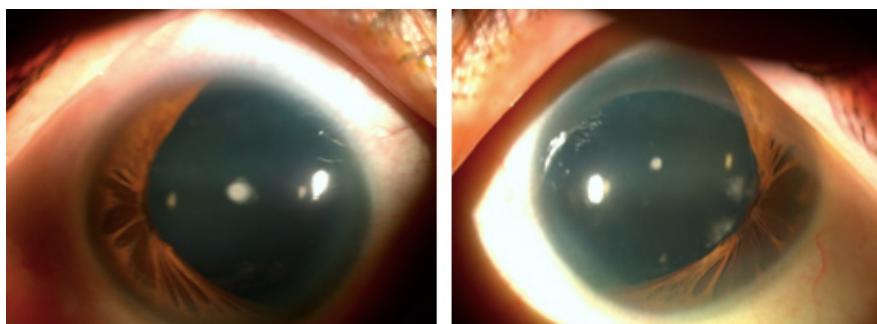
Keywords: artificial, iris, aniridia, implant, prosthesis

1. WSTĘP

Tęczówka stanowi istotny element budowy przedniego odcinka oka, ograniczający źrenicę. Poprzez układy antagonistycznie działających włókien mięśniowych reguluje dopływ światła do soczewki oka. Z tego względu zaburzenia w funkcjonowaniu tęczówki spowodowane urazem, interwencją chirurgiczną lub albinizmem, a także jej całkowity brak mogą powodować poważne zaburzenia widzenia oraz problemy estetyczne. W ostatnich latach nastąpił dynamiczny rozwój technik leczenia chorób tęczówki oraz tworzone są coraz doskonalsze implanty mające zastosowanie m.in. w przypadku aniridii.

2. ANIRIDIA

Aniria jest zaburzeniem rozwojowym powstającym między 13, a 26 tygodniem życia płodowego oraz dziedzicznym w sposób autosomalnie dominujący. Polega na częściowym lub całkowitym braku tęczówki oka, co może prowadzić do zniekształcenia źrenicy (ryc.1). Według statystyk występuje z częstością 1:40 000 - 100 000 urodzonych noworodków, jednak liczby te mogą być niedoszacowane [1]. Wśród czynników aniridii wyróżnia się mutację genu *PAX6* [2][3], co tłumaczy obecność tej wady w zespołach chorobowych takich jak zespół WAGR, czy zespół Gillespie. Brak tęczówki może powodować zaburzenia ostrości widzenia, światłowstręt oraz niepożądane zjawiska wzrokowe takie jak efekt olśnienia. W przypadku osób z anirią częściej spotyka się jaskrę, zaćmę, oczopląs oraz hipoplazję dołka, co może prowadzić do progresywnych zmian i utraty widzenia. Spotykane są również zaburzenia rozwoju i zachowania.



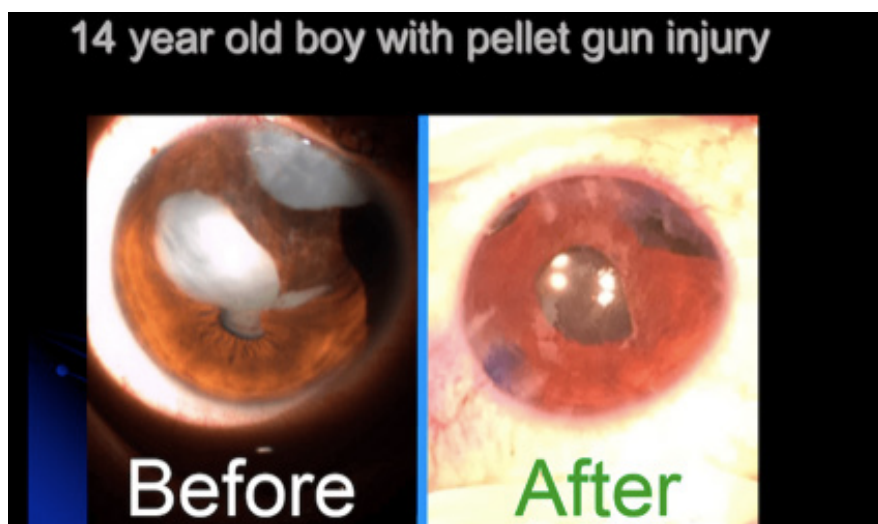
Rycina 1. Aniria [Źródło: <https://disorders.eyes.arizona.edu/disorders/aniridia-1>].

3. ZABIEGI REKONSTRUKCYJNE TĘCZÓWKI

Do urazów mechanicznych tęczówki może dochodzić na drodze urazu tępego, jak i przenikającego, który z kolei związany jest z interwencją chirurgiczną w obrębie przedniej części oka. Uszkodzenia spowodowane urazem mogą mieć charakter częściowy, lub całkowity. Częściowe uszkodzenie zwieracza źrenicy odpowiedzialne jest jedynie za jej nieznaczne poszerzenie. Natomiast całkowite uszkodzenie zwieracza źrenicy uniemożliwia jej zwężenie po zadziałaniu bodźca świetlnego, czy leków obkurczających źrenicę, takich jak pilokarpina [4]. Co więcej zbyt długo utrzymujące się poszerzenie źrenicy może przyczyniać się do powstania obwodowych zrostów tęczówkowo-soczewkowych, co utrzymuje źrenicę w trwałym poszerzeniu i tym samym powoduje uszkodzenie jej zwieracza. Mając na uwadze poprawę jakości życia pacjenta nie można zapomnieć o wskazaniach estetycznych do chirurgii plastycznej przedniego odcinka oka. Zabiegi rekonstrukcyjne tęczówki mogą być wykonywane również w trakcie innych operacji, takich jak usunięcie zaćmy.

3.1. Pupilloplastyka

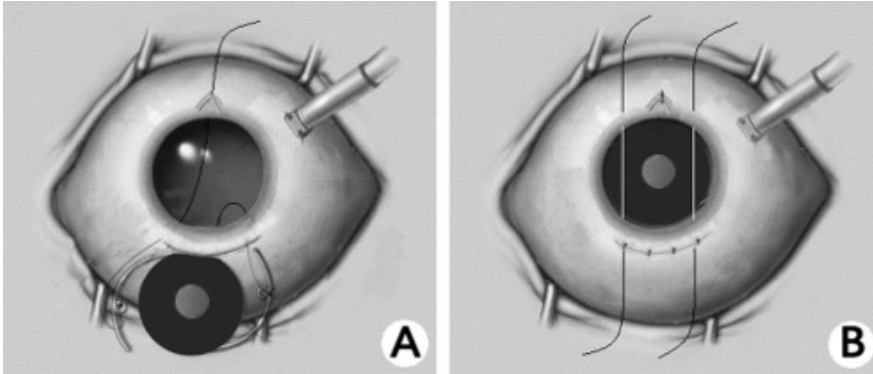
W przypadku niewielkich ubytków tęczówki możliwe jest jej bezpośrednie zszycie. Zmniejszenia średnicy źrenicy dokonuje się m.in. poprzez założenie szwów pojedynczych lub szwu ciągłego [4] (ryc.2). Użycie szwu ciągłego, który w przeciwieństwie do szwów pojedynczych pozwala na uzyskanie w miarę okrągłego kształtu źrenicy, wydaje się metodą najbardziej efektywną u pacjentów z trwałym poszerzeniem źrenicy, u których stopień uszkodzenia zwieracza źrenicy nie pozwala nawet na jej częściowe zwężenie. Pupilloplastyka powinna być wykonana w taki sposób by zapewnić dobre przyleganie tęczówki, lecz należy pamiętać o tym, że zbyt mocne zakładanie szwu może doprowadzić do okołoooperacyjnego urazu i przerwania tkanki tęczówki. Możliwym niekorzystnym następstwem zabiegu jest powstanie pooperacyjnego odczynu zapalnego, a także przesunięcie otworu źrenicy w kierunku zamykanego ubytku. Przełomowym osiągnięciem jest technika wiązania szwów wewnątrz gałki ocznej, wykorzystująca modyfikację Cywińskiego [5]. Poprzez odpowiednie nacięcie podstawy tęczówki technika ta umożliwia przeprowadzenie zabiegu bez niekorzystnego przesunięcia źrenicy w kierunku zamykanego ubytku.



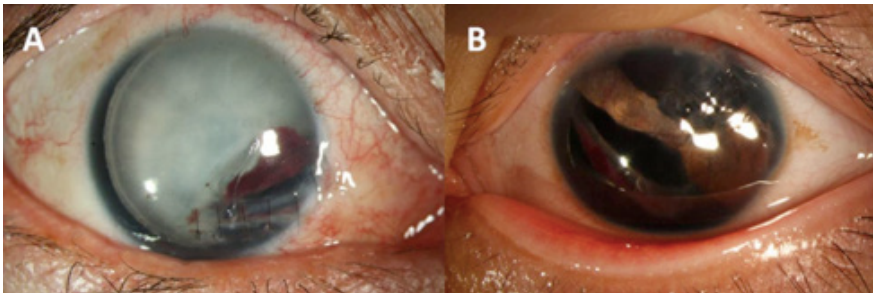
Rycina 2. Wygląd tęczówki przed i po zabiegu szycia chirurgicznego u 14-letniego pacjenta po urazie [Źródło: <https://cataractcoach.com/2018/06/18/learning-the-basics-of-iris-repair/>]

3.2. Soczewki wewnątrzgałkowe z przesłoną tęczówki

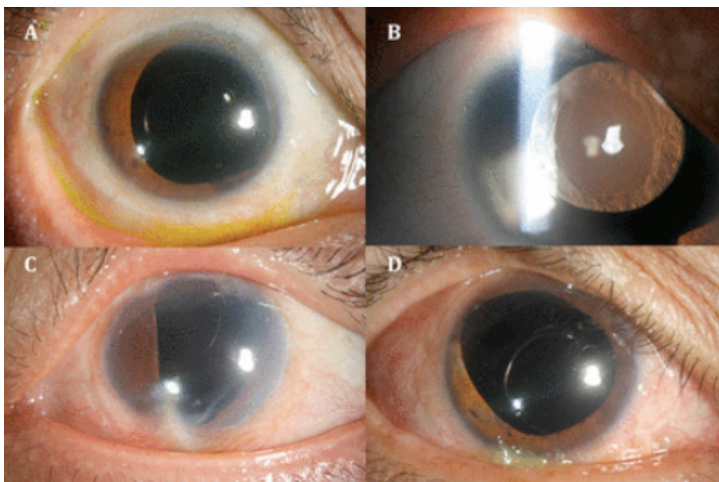
Istnieje możliwość by u pacjentów z ubytkiem tęczówki oraz współtowarzyszącej zaćmie wykonać zabieg skoncentrowany na obu tych problemach (ryc.3-5). Według niektórych autorów równoczesne leczenie zaćmy i rekonstrukcja tęczówki jest metodą o wiele bardziej skomplikowaną i cięższą niż pojedynczy zabieg usunięcia zaćmy. Wiąże się to bowiem z wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań takich jak: wzrost ciśnienia śródgałkowego, przewlekły stan zapalny, zaćma, dekompensacja rogówki, a także uszkodzenie komórek macierzystych rąbka rogówki[6]. Przesłony tęczówkowe wchodzące w skład powyższych soczewek mają czarny kolor, co spotyka niezadowolone pacjentów z efektu kosmetycznego tego zabiegu. Pomimo niezaprzeczalnie wysokiego poziomu trudności opisywanej metody, przeprowadzone badania udowodniły jej bezpieczeństwo i skuteczność, która dotyczy niekorzystnych zjawisk optycznych, takich jak zjawisko olśnienia, a także możliwość poprawy ostrości wzroku[7][8]. Zadowolające efekty zabiegu dotyczą również pacjentów po przeprowadzonej wcześniej witrektomii[9]. Istnieją natomiast różne opinie na temat prawidłowej centracji i stabilności powyższych wszczepów[10].



Rycina 3. Wszczep soczewki wewnątrzgałkowej z przesłoną tęczówki [Źródło: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0886335013002617>]



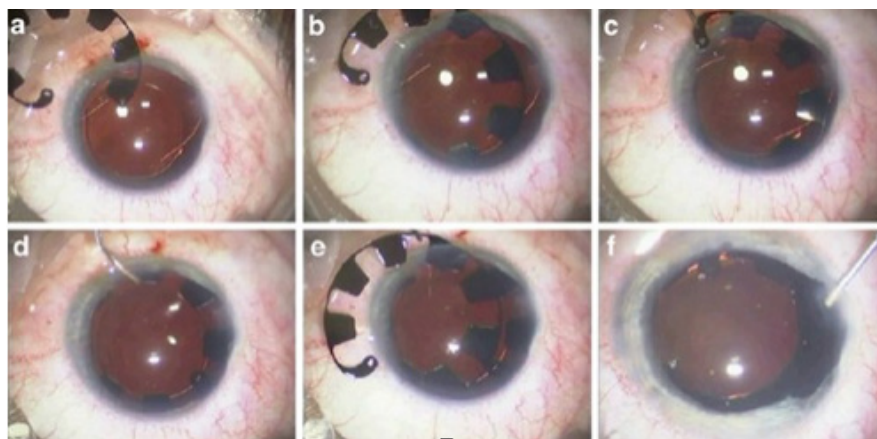
Rycina 4. Zdjęcia przed wszczepem soczewki wewnątrzgałkowej z przesłoną tęczówki; (A) Pourazowa aniria z towarzyszącą zaćmą (B) Pourazowa afakia i aniria; [Źródło: <https://bjom.bmj.com/content/99/5/659>]



Rycina 5. Zdjęcia po zabiegu wszczepienia soczewki wewnątrzgałkowej z przesłoną tęczówki; (A, B) Wszczep centralny (C, D) Wszczep brzożny; [Źródło: <https://bjom.bmj.com/content/99/5/659>]

3.3. Pierścienie torebkowe z przesłoną tęczęwki

W powyżej opisanym przypadku współwystępowania zaćmy i ubytków tęczęwki kolejną efektywną metodą terapeutyczną jest wszczepienie pierścienia torebkowego z przesłoną tęczęwki (ryc.6). Według wyników przeprowadzonych badań jest to procedura skuteczna i bezpieczna zarówno podczas fakoemulsyfikacji, a także w trakcie zewnątrztorebkowego usunięcia zaćmy[11] [12]. Szczególnie polecane są pierścienie torebkowe niemieckiej firmy Morcher ze względu na możliwość wykonania małego cięcia w celu wprowadzenia zwijalnej soczewki wewnątrzgałkowej. Wielkość koniecznego cięcia osiąga wymiary od 1,75mm do 4,50mm. Jest to nawet sześciokrotnie mniej niż cięcie wymagane w przypadku innych firm. Większość pacjentów potwierdza pooperacyjne polepszenie ostrości wzroku oraz zmniejszenie efektu olśnienia. Do możliwych komplikacji należy krótkotrwałe i łagodne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka.



Rycina 6. Wszczep pierścienia torebkowego z przesłoną tęczęwki firmy Morcher [Źródło: <https://www.nature.com/articles/6702472>]

4. IMPLANTY TĘCZÓWKI

Z myślą o pacjentach z anirią, pourazowym brakiem tęczęwki oraz pourazowym defektem tęczęwki, u których otwór źreniczny jest zbyt duży i nie pozwala na zamknięcie przy użyciu szycia chirurgicznego, wszczepu pierścieni torebkowych, czy soczewek wewnątrzgałkowych, powstają coraz bardziej

dynamicznie rozwijające się protezy tęczówki. Obecni producenci intensywnie pracują nad spełnieniem rosnących wymagań chirurgów oraz pacjentów w celu stworzenia implantu idealnie dopasowanego do każdego pacjenta. Wśród firm zajmujących się ich produkcją znajdują się m.in. HumanOptics, Ophtec, BrightOcular czy Morcher. Obecnie jedynym implantem tęczówki zatwierdzonym przez FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) jest CustomFlex® Artificial Iris stworzona przez HumanOptics.

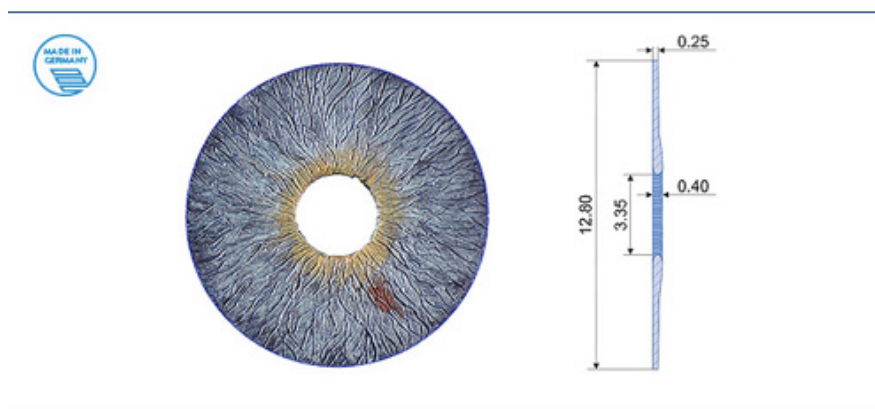
4.1. CustomFlex® Artificial Iris

Niemiecka firma HumanOptics znana jest również z produkcji wysokiej jakości soczewek wewnątrzgałkowych. Stworzona przez nią sztuczna tęczówka CustomFlex® Artificial Iris po raz pierwszy pojawiła się w 2002 roku, a w 2018 roku została zatwierdzona przez FDA. Pierwszy polski zabieg implantacji tęczówki przy użyciu tej protezy został wykonany 12 stycznia 2013 roku w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 1 w Lublinie. Implantacja sztucznej tęczówki może zostać przeprowadzona jednocześnie w trakcie wykonywania innych wewnątrzgałkowych zabiegów, takich jak wszczep soczewek wewnątrzgałkowych.

Parametry techniczne sztucznej tęczówki

Implant tęczówki firmy HumanOptics jest stworzony z barwionego, biokompatybilnego, silikonowego elastomeru. Dzięki temu można go zwinąć i wprowadzić do przedniej części oka poprzez małe nacięcie rogówki. Elastyczność protezy umożliwia również jej równoczesne zastosowanie razem z prawie wszystkimi modelami soczewek wewnątrzgałkowych. Jej maksymalna średnica całkowita wynosi 12,8mm, dzięki czemu możliwe jest jej zastosowanie w niemal całej potencjalnej populacji chorych. Natomiast średnica otworu źrenicznego wynosi 3,35mm by zapewnić naturalny efekt i jak najmniej zauważalną w normalnych warunkach oświetleniowych różnicę między zdrowym, a operowanym okiem (ryc.7). Strona tylna tęczówki jest czarna i nieprzepuszczalna dla promieni słonecznych, co gwarantuje całkowitą absorpcję światła i eliminuje transiluminację tęczówki. W zależności od zaistnienia potrzeby fiksacji wewnątrzgałkowej za pomocą szwu są dostępne dwa modele sztucznej tęczówki. Pierwszy z nich zawiera w swojej strukturze włókna fibrynowe, dzięki którym jest wykorzystywany w przypadku chorych, u których użycie szwu chirurgicznego jest wskazane. W przypadku pacjentów,

u których nie ma potrzeby użycia szwu, stosuje się drugi model implantu, który jest pozbawiony takich włókien fibrynowych.



Rycina 7. Wymiary implantu CustomFlex® Artificial Iris [Źródło: <https://www.humanoptics.com/en/physicians/artificialiris/#f1>]

Każda proteza jest projektowana indywidualnie na podstawie zdjęcia fotograficznego oczu pacjenta. Gwarantuje to odpowiedni dobór koloru oraz możliwość dostosowania średnicy sztucznej tęczówki w celu wizualnego dopasowania do drugiego oka i możliwie jak najbardziej naturalny efekt (ryc.8a i ryc.8b). Czas produkcji implantu wynosi od 6 do 8 tygodni po otrzymaniu zamówienia i akceptacji fotografii.



Rycina 8a. Pacjent z całkowitą aniridią w prawym oku



Rycina 8b. Ten sam pacjent po zabiegu implantacji protezy CustomFlex® Artificial Iris

Skuteczność i bezpieczeństwo

Wyniki przeprowadzonego przez FDA 6-letniego badania klinicznego wykazały wysoki poziom skuteczności i bezpieczeństwa zabiegu rekonstrukcji tęczówki przy użyciu sztucznej soczewki firmy HumanOptics. W badaniu wzięło udział 580 uczestników, spośród których 70% zgłosiło zmniejszenie nadwrażliwości na światło i efektu olśnienia, a 94% odczuło wyraźną satysfakcję z efektu estetycznego uzyskanego za pomocą CustomFlex® Artificial Iris [13]. Dane uzyskane przez inne grupy badawcze zdecydowanie potwierdzają wysoki poziom zadowolenia pacjentów z uzyskanego efektu kosmetycznego. Ponad 90% zapytanych osób stwierdziło, że ponownie podjęłoby decyzję wszczęcia sztucznej soczewki, a znaczna część odczuła poprawę jakości życia [14]. Poziom zadowolenia z zabiegu koreluje ze stopniem decentracji otworu źrenicznego. Z uwagi na fakt, że kontakt wzrokowy stanowi istotną rolę w interakcjach społecznych wygląd i symetria źrenic mają kluczowe znaczenie w ocenie efektu wizualnego zabiegu. Decentracja źrenicy po wszczępieniu sztucznej tęczówki była mniejsza niż 35mm, jednak nawet mniejsze różnice były już dostrzegalne przez uczestników badania. 70% przebadanych osób zauważyło przesunięcie otworu źrenicznego już o 14,5mm w kierunku wewnętrznym i o 8mm w kierunku zewnętrznym [15]. Dużą wartość przykłada się nie tylko do wyglądu źrenicy, lecz również do samego koloru tęczówki. Stwierdzono, że różnica między kolorem sztucznej tęczówki, a tęczówki drugiego oka była mniejsza niż różnica między kolorem sztucznej tęczówki, a pozostałościami tęczówki operowanego oka. Większą różnicę pomiędzy kolorem sztucznej tęczówki, a kolorem tęczówki drugiego oka lub pozostałościami tęczówki operowanego oka zauważono w przypadku tęczówek koloru niebieskiego [14]. Wskazuje to na istotne znaczenie samego procesu przygotowywania projektu

sztucznej tęczówki, gdyż zaburzenia mogą zachodzić na etapie fotografowania, edycji, a także druku. Wykazano większą skuteczność w eliminacji nieprzyjemnych wrażeń wzrokowych, takich jak efekt olśnienia niż we wpływie na ostrość wzroku i ciśnienie wewnątrzgałkowe [16]. Pomimo wysokiej satysfakcji z efektu wizualnego zabiegu nie można zapominać o potencjalnych komplikacjach, jakimi są m.in.: spadek liczby komórek endotelialnych [16], dekompensacja rogówki, zaćma, uszkodzenie tkanki pozostałej tęczówki, włóknienie torebki, odwarstwienie siatkówki, czy nawracające krwawienia [17]. Komplikacje takie jak zaćma, ciemnienie tęczówki, czy konieczność ponownej rekonstrukcji przedniej części oka były stwierdzane w przypadku protez zawierających włókna fibrynowe [18].

4.2. Inne implanty

Sztuczna tęczówka HumanOptics nie jest jedyną protezą tęczówki, a nadzieje pokłada się również w produktach firm Morcher, BrightOcular oraz Ophtec. W badaniach klinicznych przeprowadzonych na temat implantu tej ostatniej wykazano pozytywny wpływ na niepożądane efekty wzrokowe, a także na ostrość wzroku. Możliwe pooperacyjne komplikacje i ponowne pogorszenie wzroku było częstsze u osób z wadami rogówki [19]. Proteza firmy BrightOcular jest bezpieczna i przydatna w terapii aniridii skojarzonej z wadami soczewki. Może być łatwo aplikowana w zwiniętej formie poprzez małe nacięcie, a jej efekt kosmetyczny jest zadowalający [20]. Jednak pomimo swoich obiecujących wyników, żaden z powyższych produktów nie został jeszcze zatwierdzony przez FDA.

5. ALTERNATYWNE METODY TERAPEUTYCZNE TĘCZÓWKI

5.1. Soczewki kontaktowe

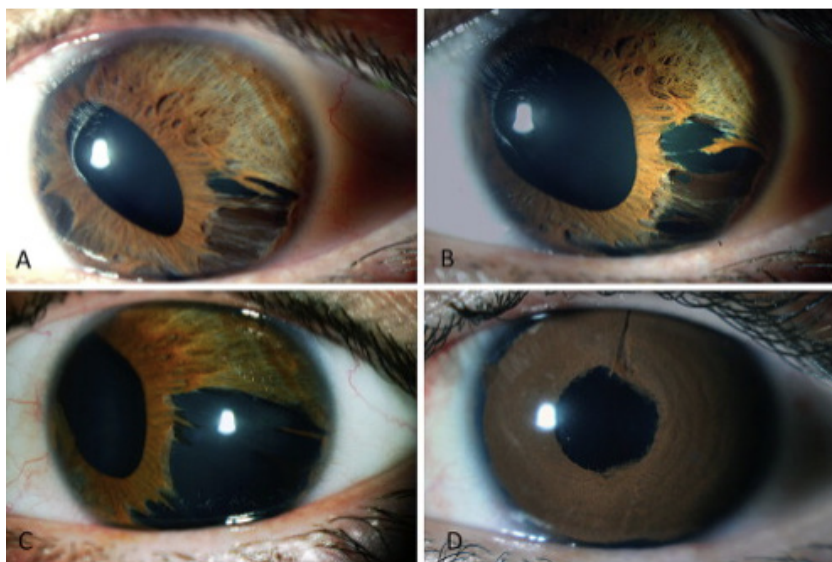
Alternatywą dla metod zabiegowych wydają się być soczewki kontaktowe z nadrukiem tęczówki (ryc.9a i ryc.9b). Wymogiem dla tego rodzaju terapii jest dobra tolerancja powierzchniowych soczewek kontaktowych, a także regularna krzywizna rogówki. Mimo swojej łatwej dostępności metoda ta wzbudza kontrowersje, wiążące się z potencjalnymi niepożądanymi objawami pojawiającymi się po noszeniu soczewek kontaktowych[21].



Rycina 9a i 9b. Soczewka kontaktowa zastosowana w przypadku rozszczepu tęczówki w prawym oku [Źródło: <https://www.clspectrum.com/issues/2019/december-2019/prosthetic-eye-options>]

5.2. Keratopigmentacja

Pacjenci nie tolerujący soczewek kontaktowych chętnie wykonują tatuaż rogówki w celu zmniejszenia niepożądanych zjawisk optycznych związanych z nadwrażliwością na światło (ryc.10). Do wykonania tatuażu korzysta się z nowoczesnych pigmentów mineralnych, które w przeciwieństwie do tradycyjnie używanych barwników nie wykazują toksyczności. W przeprowadzonym na 11 oczach badaniu stwierdzono, że metoda ta poprawia wzrok poprzez symulację 4-milimetrowej źrenicy, a przebadani odczuwali satysfakcję z wykonanego tatuażu [22]. Na niekorzyść tej techniki przemawia uczucie dyskomfortu pojawiające się na wczesnym etapie po jej wykonaniu, średnia przewidywalność wyniku, a także ryzyko powstania trwale nieprzeziernej części rogówki [23].



Rycina 10. Keratopigmentacja u 23-letniej kobiety z atrofią tęczówki [Źródło: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0886335011011722>]

6. WNIOSKI

Wrodzone lub nabyte wady tęczówki stanowią poważny problem zdrowotny i estetyczny, a tym samym w istotny sposób wpływają na jakość życia pacjenta. Współczesne metody terapeutyczne są wciąż rozwijane i doskonalone. Rozważając wszelkie korzyści i potencjalne komplikacje poszczególnych metod, należy mieć na uwadze przede wszystkim wpływ na zdrowie i jakość życia, z którą bezpośrednio koreluje efekt wizualny zastosowanej terapii. Wraz z kolejnymi przeprowadzanymi badaniami klinicznymi wzrasta poziom zaawansowania i dopasowania poszczególnych produktów do indywidualnych potrzeb pacjenta. Tym samym rośnie również szansa na uzyskanie akceptacji FDA istniejących już implantów tęczówki, tak by były one bardziej rozpowszechnione i łatwiej dostępne dla pacjentów z anirią i innymi wadami tęczówki.

REFERENCJE

1. Bremond-Gignac D. Aniridie congénitale de l'enfant [Congenital aniridia in children]. *Rev Prat.* 2019;69(1):67-70
2. Lee H, Khan R, O'Keefe M. Aniridia: current pathology and management. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(7):708-715. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01427.x
3. Robinson DO, Howarth RJ, Williamson KA, van Heyningen V, Beal SJ, Crolla JA. Genetic analysis of chromosome 11p13 and the PAX6 gene in a series of 125 cases referred with aniridia. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(5):558-569. doi:10.1002/ajmg.a.32209
4. Cywiński A. Chirurgia plastyczna tęczówki. Część 1. Chirurgia bez użycia implantów tęczówkowych. *OphthaTherapy.* 2019;6(4): 265-271. doi:https://doi.org/10.24292/01.OT.311219.06
5. Cywiński A., D. Ferda-Lewińska. Chirurgia Plastyczna Wrodzonego Ubytku tęczówki Modo Cywiński”. *OphthaTherapy.* 2018;5(1):46-51, doi:10.24292/01.OT.310318.07
6. Qiu X, Ji Y, Zheng T, Lu Y. Long-term efficacy and complications of black diaphragm intraocular lens implantation in patients with traumatic aniridia. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(5):659-664. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305581
7. Al-Rashidi SH. Black Diaphragm Intraocular Lens Implantation in Patients with Aniridia. *J Ophthalmic Vis Res.* 2019;14(1):27-31. doi:10.4103/jovr.jovr_244_17
8. Dong X, Xu H, Yu B, Ying L, Xie L. Long-term outcome of black diaphragm intraocular lens implantation in traumatic aniridia. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(4):456-459. doi:10.1136/bjo.2008.154385
9. Omulecki W, Synder A. Pars plana vitrectomy and transscleral fixation of black diaphragm intraocular lens for the management of traumatic aniridia. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2002;33(5):357-361
10. Dong X, Yu B, Xie L. Black diaphragm intraocular lens implantation in aphakic eyes with traumatic aniridia and previous pars plana vitrectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(11):2168-2173. doi:10.1016/s0886-3350(03)00668-0
11. Mavrikakis I, Mavrikakis E, Syam PP, et al. Surgical management of iris defects with prosthetic iris devices. *Eye (Lond).* 2005;19(2):205-209. doi:10.1038/sj.eye.6701448
12. Srinivasan S, Yuen C, Watts M, Prasad S. Endocapsular iris reconstruction implants for acquired iris defects: a clinical study. *Eye (Lond).* 2007;21(8):1109-1113. doi:10.1038/sj.eye.6702472

13. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01860612?term=NCT01860612& (Access: 24.06.2020)
14. Yildirim TM, Khoramnia R, Masyk M, Son HS, Auffarth GU, Mayer CS. Aesthetics of iris reconstruction with a custom-made artificial iris prosthesis. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237616. Published 2020 Aug 13. doi:10.1371/journal.pone.0237616
15. Weissberg E, Suckow M, Thorn F. Minimal angle horizontal strabismus detectable by lay observers. *Optom Vis Sci*. 2004;81(7):505-509. doi:10.1097/00006324-200407000-00011
16. Mayer CS, Reznicek L, Hoffmann AE. Pupillary Reconstruction and Outcome after Artificial Iris Implantation. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1011-1018. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.026
17. Mayer CS, Laubichler AE, Khoramnia R, et al. Challenges and Complication Management in Novel Artificial Iris Implantation. *J Ophthalmol*. 2018;2018:3262068. Published 2018 Sep 23. doi:10.1155/2018/3262068
18. Rickmann A, Szurman P, Januschowski K, et al. Long-term results after artificial iris implantation in patients with aniridia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(7):1419-1424. doi:10.1007/s00417-016-3292-3
19. Wang H, Jung J, Lin SR, Olson MD, Miller KM. Safety and Efficacy of Colored Iris Reconstruction Lens Implantation. *Am J Ophthalmol*. 2020;216:174-185. doi:10.1016/j.ajo.2020.03.036
20. Mostafa YS, Osman AA, Hassanein DH, Zeid AM, Sherif AM. Iris reconstruction using artificial iris prosthesis for management of aniridia. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28(1):103-107. doi:10.5301/ejo.5000991
21. Weissbart SB, Ayres BD. Management of aniridia and iris defects: an update on iris prosthesis options. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(3):244-249. doi:10.1097/ICU.0000000000000253
22. Alio JL, Rodriguez AE, Toffaha BT. Keratopigmentation (corneal tattooing) for the management of visual disabilities of the eye related to iris defects. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(10):1397-1401. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300170
23. Brown MJ, Hardten DR, Knish K. Use of the artificial iris implant in patients with aniridia. *Optometry*. 2005;76(3):157-164. doi:10.1016/s1529-1839(05)70280-3.

ŁYSIENIE ANDROGENOWE - PRZEGLĄD DOTYCHCZASOWEJ WIEDZY. KOMÓRKI MACIERZYSTE I OSOCZE BOGATOPŁYTKOWE JAKO NOWA NADZIEJA SKUTECZNEJ TERAPII

Natalia Trędota, Kinga Dworak, Paulina Redel, Agnieszka Wiekiera-Kozińska

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

Abstrakt:

Wypadanie włosów jest często stresujące i może mieć znaczący wpływ na jakość życia pacjenta. Łysienie może być wynikiem przejściowego lub trwałego wypadania włosów na ograniczonej powierzchni lub obejmującego całą owłosioną skórę głowy. Łysienie androgenowe dotyka 80% populacji mężczyzn rasy białej i około 40% populacji kobiet. Znaczącą rolę w procesie tego typu łysienia odgrywają czynniki genetyczne oraz aktywność hormonów androgenowych. Jako bezpośredni powód łysienia androgenowego uznaje się nadmierną wrażliwość organizmu na dihydrotestosteron będący związkiem pochodnym testosteronu. Choć utrata włosów nie stanowi zagrożenia życia, może wiązać się z negatywnymi skutkami psychologicznymi, w tym z niższą samooceną, depresją i ogólnym brakiem zadowolenia z wyglądu ciała. Dotychczasowe metody leczenia opierały się na miejscowym stosowaniu minoksydylu oraz doustnym zażywaniu finasterydu (wyłącznie przez mężczyzn). Terapia przynosi jedynie efekty podczas stosowania leków, po odstawieniu proces łysienia postępuje oraz wiąże się z występowaniem niepożądanych skutków ubocznych. Obecnie trwa wiele badań pochyłających się nad zastosowaniem alternatywnych metod w leczeniu łysienia opartych na użyciu komórek macierzystych oraz osocze bogatopłytkowe, które charakteryzują się znacznym potencjałem terapeutycznym. Wyniki badań potwierdzają skuteczność wyżej wymienionych metod.

Słowa kluczowe: łysienie androgenowe, mezenchymalne komórki macierzyste, komórki macierzyste pochodzenia tłuszczowego, osocze bogatopłytkowe, regeneracja włosów

Abstract:

Hair loss is often distressing and can have a significant effect on the patient's quality of life. Alopecia can be the result of temporary or permanent hair loss on a limited area or covering the entire scalp. Androgenetic alopecia affects 80% of the white male population and approximately

40% of the female population. Genetic factors and the activity of androgen hormones play a crucial role in the process of this type of baldness. The excessive sensitivity of the organism to dihydrotestosterone, (a testosterone derivative), is considered to be the direct cause of androgenetic alopecia. Although hair loss is not life threatening, it can be related to negative psychological effects, including lower self-esteem, depression, and a general dissatisfaction with the appearance of your body. Current treatment methods have been based on topical minoxidil and oral finasteride (male only). The therapy is effective only during the use of medications, after discontinuing the medications, the process of baldness progresses and is associated with the occurrence of undesirable side effects. Currently, there is a lot of research on the use of alternative methods in the treatment of alopecia based on the use of stem cells and platelet-rich plasma, which have a significant therapeutic potential. The test results confirm the effectiveness of the above-mentioned methods.

Keywords: androgenic alopecia, mesenchymal stem cells, adipose derived stem cell, platelet-rich plasma, hair regeneration

1. WSTĘP

Wypadanie włosów jest często stresujące i może mieć znaczący wpływ na jakość życia pacjenta [1]. Łysienie może być wynikiem przejściowego lub trwałego wypadania włosów na ograniczonej powierzchni lub obejmującego całą owłosioną skórę głowy (a niekiedy i inne okolice owłosione) [2]. Utrata włosów jest determinowana przez szereg czynników: dziedziczność, choroby towarzyszące, zaburzenia hormonalne, układ odpornościowy, elementy środowiska, zaburzenia psychiczne i procesy starzenia. Czynniki szkodliwe wpływają na cykl włosa, zmniejszają liczbę komórek macierzystych, aktywność, a także zdolność regeneracji mieszków włosowych [3].

Chociaż przypadłość ta nie zagraża życiu może wiązać się z negatywnymi skutkami psychicznymi, w tym niską samooceną, depresją i ogólnym niezadowoleniem z wyglądu ciała [4-6]. Dotychczasowe opcje leczenia obejmują minoksydyl, finasteryd, suplementację odżywcza, lekką terapię światłem i operację przeszczepu włosów.

Chociaż miejscowy minoksydyl i doustny finasteryd są zatwierdzone przez odpowiednie ku temu organy, mają one wady, w tym ograniczony stopień poprawy klinicznej u niektórych pacjentów [7]. Obecnie trwa wiele badań pochyłających się nad zastosowaniem alternatywnych metod w leczeniu łysienia opartych na użyciu komórek macierzystych oraz osocza bogatopłytkowego, które charakteryzują się znacznym potencjałem terapeutycznym.

2. WŁOS

Włos jest nitkowatym wytworem naskórka, powstającym w wyniku wpuknień warstwy rozrodczej naskórka w skórę właściwą. W budowie włosa wyróżniamy korzeń włosa, który tkwi w skórze właściwej oraz łodygę włosa, która wystaje ponad powierzchnię skóry. Korzeń włosa znajduje się we wpukleniu naskórka – w mieszku włosowym.

Mieszek włosowy składa się z części nabłonkowej i łącznotkankowej. Dolna część korzenia sięga do warstwy podskórnej, posiada kolbowate rozszerzenie – cebulkę włosa. To kolbkowate rozszerzenie obejmuje główną część łącznotkankową mieszka włosowego, czyli brodawkę włosa. Brodawka ta jest zaopatrzona w naczynia i nerwy oraz jest ściśle połączona z macierzą. Cebulka włosa zbudowana jest z komórek nabłonkowych zdolnych do intensywnych podziałów mitotycznych. Zatem zniszczenie tej części powoduje trwałą utratę włosa, podczas gdy uszkodzenie części nabłonkowej jest odwracalnym procesem. Rozróżniamy włosy meszkowe, brwi i rzęsy, włosy okolic płciowych oraz skóry owłosionej głowy. Różnice w długości i wzroście włosów zależą od czynników genetycznych i hormonalnych. Z czynników hormonalnych najważniejszą rolę odgrywają androgeny, które stymulują wzrost włosów okolic płciowych i brody, a hamują wzrost włosów skóry owłosionej głowy u osób genetycznie predysponowanych do łysienia męskiego [8].

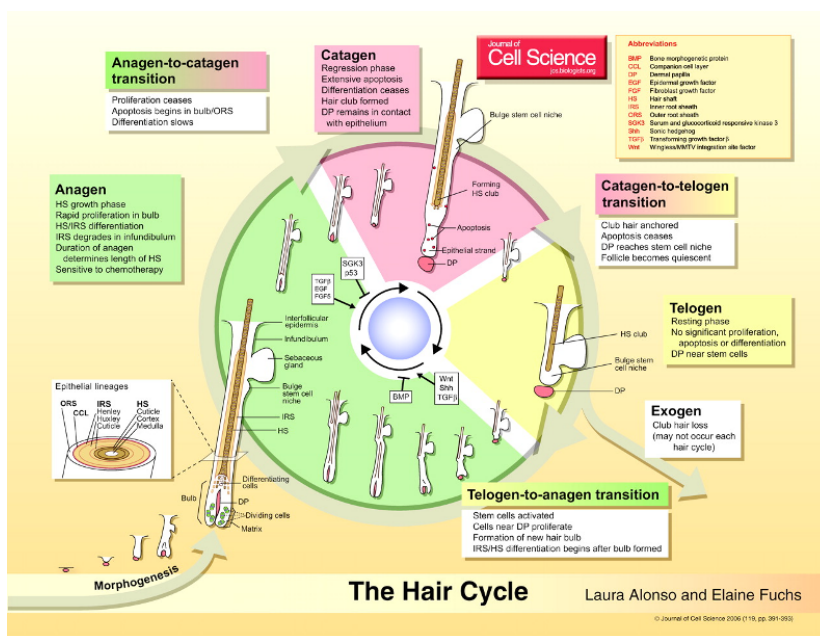
2.1. STADIUM ROZWOJOWE WŁOSA

Włosy znajdują się w różnym stadium rozwoju. U człowieka mieszki włosowe znajdują się w różnych fazach cyklu włosowego, każdy z nich ma swój rytm. Zjawisko to nazywamy cyklem asynchronicznym.

W każdym cyklu wyróżniamy 4 okresy [9] (rycina 1):

- Anagen – okres wzrostu
- Katagen – okres inwolucji
- Telogen – okres spoczynku
- Egzogen – okres uwalniania włosa

Cykl rozwoju włosa opisuje zmieniającą się w czasie morfologię trzonu i mieszka włosowego oraz zmiany histologiczne [9].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono cykl rozwojowy włosa. Anagen – okres wzrostu, katagen – okres inwolucji, telogen – okres spoczynku, egzogen – okres uwalniania włosa [10]

Anagen

Anagen jest to faza wydłużania się mieszków włosowych uznajemy jej trwanie od zakończenia fazy spoczynku - telogenu, do początku fazy regresji - katagenu. Anagen polega na całkowitym odrastaniu lub regeneracji dolnej, cyklicznej części mieszka włosowego, czyli fabryki łodygi włosa [9]. Aby aktywować tę fazę komórki regenerujące dolny mieszek włosowy muszą otrzymać sygnał do namnażania się, najczęściej sygnałem są cytokiny prozapalne. Czas fazy anagenu dla mieszka włosowego jest ograniczony, zatem również istnieje ograniczenie „produktu” tej fazy tj. ograniczenie długości łodygi włosa. Anagen występuje w większości włosów owłosionej skóry głowy (85-90%) i zazwyczaj trwa od 3 do 6 lat. Do cech włosa w fazie anagenu należy dobrze wykształcona opuszka.

Katagen

Faza ta jest wysoce kontrolowanym procesem skoordynowanego różnicowania i apoptozy komórek, obejmującym zatrzymanie wzrostu i pigmentacji komórek, uwolnienie brodawki z opuszki, utratę warstwowego różnicowania dolnego pęcherzyka, znaczną przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej oraz skurcz wektorowy (dystalnie) pęcherzyka dolnego w procesie apoptozy [9]. Innymi słowy podczas katagenu stopniowo zanika opuszka i ulega ona postępującemu rogowaceniu z towarzyszącym temu przesunięciem ku górze. W wyniku tych zmian powstaje charakterystyczna kolba składająca się z nie-różnicowanych i zrogowaciałych komórek, z których w okresie anagenu powstanie nowa opuszka. Katagen trwa od kilku dni do kilku tygodni i obejmuje tylko 0,5-1% włosów. Faza ta może być również wywołana przez silny stres, czynniki środowiskowe takie jak chemikalia czy uraz. Do środków sprzyjających katagenowi też należą hormony endogenne podawane eksperymentalne – ACTH i -estradiol [9].

Telogen

Około 10-20% włosów owłosionej skóry głowy (w zależności od okolicy) znajduje się w stanie spoczynkowym (telogen), który trwa 2-4 miesiące. W okresie tym górna część mieszka jest zachowana, natomiast zrogowaciały korzeń włosa leży bliżej powierzchni, na poziomie mięśnia przywłosnego, tworząc tzw. kolbę [8].

Brodawka telogenowa w porównaniu z brodawką anagenową jest uboga w macierz zewnątrzkomórkową, a jej fibroblasty mają skąpą cytoplazmę [9]. Na podstawie trichogramu (mikroskopowego określenia wyglądu korzenia) jesteśmy w stanie ocenić stan mieszków włosowych.

Odsetek włosów rosnących i znajdujących się w stanie spoczynku pozwala ocenić stopień uszkodzenia mieszka. W razie niewielkich uszkodzeń następuje przejście w okres spoczynkowy, przy czym włosy dają się z łatwością wyrwać. Przy zadziałaniu czynników silnie uszkadzających (np. środki cytotatyczne) dochodzi do rozmaitego typu zmian morfologicznych we włosach. Przy zadziałaniu szkodliwych czynników zewnętrznych, np. niektórych farb do włosów lub środków chemicznych używanych do trwałej ondulacji, dochodzi głównie do uszkodzenia pochewek włosów [8].

Egzogen

Do tej pory niewiele uwagi poświęcono mechanizmowi wypadania włosów, choć mogłoby się wydawać, że z perspektywy pacjenta wypadanie włosów jest jednym z najważniejszych aspektów dotyczących wzrostu włosów.

W przypadku zwierząt najczęściej nowe włosy rosną, zanim wypadną stare. Jest to mechanizm ochronny, który minimalizuje możliwość zrzucenia futra ochronnego przed pojawieniem się nowego futra. Na przykład szczury i myszy mają dwa, a często trzy łodygi włosów w mieszkcu włosowym w tym samym czasie, gdy rośnie tylko jeden. Pozostała część utrzymuje się z wcześniejszych cykli wzrostu.

Rook i Dawber zauważyli, że nie jest niczym niezwykłym, że ludzkie włosy telogenowe są zatrzymywane przez więcej niż jeden cykl mieszków włosowych; sugeruje to, że faza anagenu i faza egzogenu są niezależnymi zdarzeniami [9].

3. ŁYSIENIE ANDROGENOWE

Łysienie androgenowe (niegdyś nazywane łysieniem typu męskiego bądź typu żeńskiego) jest chorobą przewlekłą i dynamiczną, która dotyka około 80% mężczyzn rasy białej oraz około 40% kobiet przed 70 rokiem życia [11,12]. Najczęściej pacjenci uskarżają się na przerzedzające się włosy, u mężczyzn utrata włosów rozpoczyna recesję dwuskroniową i łysieniem wierzchołków – tworzy się charakterystyczna tonsura, natomiast u kobiet następuje utrata włosów w sposób rozproszony na koronie z nienaruszoną linią czołową włosów [13-16]. Chociaż nie zagraża życiu może wiązać się z negatywnymi skutkami psychicznymi, w tym niską samooceną, depresją i ogólnym niezadowoleniem z wyglądu ciała [4-6].

3.1. Etiopatogeneza

Etiopatogeneza nie jest całkowicie poznana, jednak do czynników, które odgrywają znaczącą rolę zaliczamy czynniki genetyczne – dziedziczenie jest autosomalne dominujące z różną penetracją genu [6,17] oraz aktywność hormonów androgenowych [15].

W chorobie tej można zaobserwować nagromadzenie limfocytów i komórek tucznych wokół ulegającego postępowej miniaturyzacji pęcherzyka, wyszczególnionego w strefie guzków bogatych w komórki macierzyste [18-20].

Znaczący wpływ na miniaturyzację pęcherzyka mają androgeny. Gdy te połączą się z receptorami androgenowymi na mieszkach włosowym, aktywacji ulegają geny, odpowiedzialne za skracanie fazy anagenu, a w tym czasie mieszki włosowe się kurczą lub ulegają miniaturyzacji. Wraz z kolejnymi cyklami anagenu mieszki włosowe stają się mniejsze (co prowadzi do krótszych, cieńszych włosów), a niepigmentowane włosy welusowe zastępują pigmentowane włosy końcowe [14,21,22]. Wynika to ze zmiany dynamiki cyklu włosa: czas trwania fazy anagenu stopniowo się zmniejsza, a fazy telogenu wydłużają się. Ponieważ czas trwania fazy anagenu determinuje długość włosów, nowe włosy anagenowe stają się krótsze, co ostatecznie prowadzi do łysienia [23].

Androgeny

Androgeny to hormony płciowe o budowie steroidowej i działaniu męskulinizującym. Fizjologicznie występują u mężczyzn i produkowane są przez komórki Leydiga, które znajdują się w jądrach oraz przez część siatkowatą i pasmowatą kory nadnerczy. U kobiet występują w małych stężeniach i produkowane są przez jajniki oraz część siatkowatą i pasmowatą nadnerczy.

Androgeny poprzez wieloetapowy wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy wpływają na kilka funkcji skóry między innymi na wzrost i różnicowanie gruczołów łojowych, wzrost włosów, barierę naskórkową oraz gojenie się ran [24]. Androgeny są również najważniejszymi regulatorami wzrostu włosów u ludzi – mogą stymulować lub hamować porost włosów w zależności od umiejscowienia na ciele (mogą też pozostawić je w niezmiennym stadium).

Hormony te są w stanie wywołać powiększenie mieszków włosowych w obszarach zależnych od androgenów tj. okolica brody, okolica łonowa oraz okolice pachowe, jednak paradoksalnie u osób z predyspozycjami genetycznymi hamują wzrost włosów i sprzyjają miniaturyzacji mieszków włosowych, co w efekcie prowadzi do łysienia [17,25].

Większość pacjentów może mieć poziom androgenów we krwi w normie, ale należy pamiętać, że testosteron i dihydrotestosteron (DHT) są produkowane miejscowo w większych ilościach. Zatem działanie androgenów w mieszkach włosowych zależy od ich lokalnej dostępności [26]. Skóra jest uważana jako narząd obwodowy, który lokalnie syntetyzuje znaczne ilości androgenów, działając wewnątrzwydzielniczo i parakrynowo (zawiera wszystkie niezbędne „narzędzia” enzymatyczne niezbędne do metabolizmu androgenów) [27].

Testosteron jest głównym krążącym androgenem. Przez krew włosniczkową dociera do skóry i w cytoplazmie jest przekształcany przez

5 α -reduktazę do dihydrotestosteronu. Enzym ten występuje w postaci dwóch izoenzymów – typ 1. i typ 2. Typ pierwszy występuje w nieowłosionej skórze głowy oraz komórkach gruczołu łojowego natomiast typ drugi dominuje w gruczole krokowym i fibroblastach brodawki włosa [28-30].

Kobiety z łysieniem androgenowym nie mają wyższego poziomu krążących androgenów. Jednak stwierdzono, że mają one wyższy poziom 5 α -reduktazy, więcej receptorów androgenowych i niższe poziomy cytochromu P450 (który przekształca testosteron w estrogen) [21,31].

Receptory androgenowe

Receptory androgenowe (AR) pośredniczą w działaniu androgenów. Receptor jądrowy, który jest aktywowany ligandem 110 kDa reguluje ekspresję genów docelowych przez wiązanie z elementem odpowiedzi na androgeny (ARE – androgen response element).

Wiązanie androgenów zmienia konformację białka receptora androgenowego i prowadzi do jego dysocjacji od białek szoku cieplnego i jego translokacji z cytoplazmy do jądra, co prowadzi do zainicjowania kaskady sygnalizacyjnej. Jednak ulega również interakcjom wewnątrzcząsteczkowym, które regulują jego interakcje z koaktywatorami i wpływają na jego aktywność [17]. W skórze receptory androgenowe znajdują się w keratynocytach naskórka i pęcherzyków, komórkach gruczołu łojowego, komórkach gruczołów potowych, komórkach brodawki skórnej, fibroblastach skóry, komórkach śródbłonna i melanocytach narządów płciowych [17,32]. Podobnie jak w mieszkach włosowych nie są zlokalizowane w komórkach nabłonka, ale w brodawkach skórnych, te ostatnie są głównym celem działania androgenów [33]. Komórki brodawki skórnej z mieszków włosowych łysiejących skóry głowy zawierają znacznie więcej receptorów androgenowych niż te pochodzące z mieszków włosowych niełysiejących. Wyniki badań wykazały, że metylacja DNA promotora receptora androgenowego jest zwiększona w mieszkach włosowych z potylicznej skóry głowy w porównaniu z tymi z wierzchołka głowy łysiejącej androgenowo. Zwiększona metylacja AR, potencjalnie prowadząca do zmniejszenia ekspresji AR, może chronić włosy potyliczne przed miniaturyzacją i wypadaniem włosów [34].

4. DOTYCHCZASOWE METODY LECZENIA ŁYSIENIA ANDROGENOWEGO

Celem leczenia jest zapobieganie procesowi miniaturyzacji i jeśli to możliwe, odwrócenie go. Leczenie obejmuje farmakoterapię, zabiegi chirurgiczne i pomoce kosmetyczne [35]. Pomimo zapotrzebowania istnieją tylko dwa leki zatwierdzone i dostępne na rynku do leczenia łysienia androgenowego [11,17,21]:

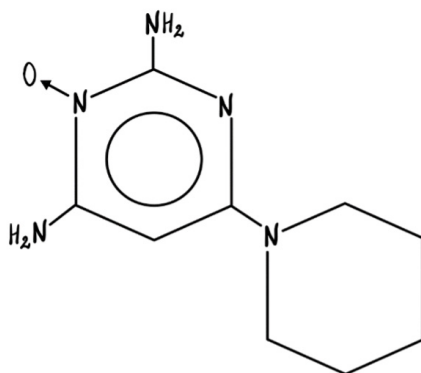
- Minoksydyl - otwierający kanały potasowe
- Finasteryd, inhibitor syntezy DHT

Oba środki są skuteczne w kontrolowaniu łysienia androgenowego wyłącznie przy długotrwałym codziennym stosowaniu. Są one jednak kosztowne, wymagają leczenia przez całe życie oraz mogą powodować skutki uboczne [17].

4.1. Minoksydyl

Minoksydyl jest pochodną piperydino-pirymidyny o następującej budowie chemicznej: 2,6-diamino-4-piperydynopirymidyno-1-tlenek $C_9H_{15}N_5O$ (rycina 3) [36]. Roztwór minoksydylu (MS) zawiera nieaktywne składniki, w tym wodę, a także etanol I glikol propylenowy (PG), które są stosowane jako nośniki zwiększające rozpuszczalność minoksydylu [16].

PG ułatwia skuteczne dostarczanie leku do mieszków włosowych; jednak częste wywoływanie miejscowego podrażnienia doprowadziło do powstania pianki minoksydylowej (MF) wolnej od PG. Niemedyczne składniki preparatu pianki obejmują alkohol cetylowy, alkohol stearylowy i butylohydroksytoluen.



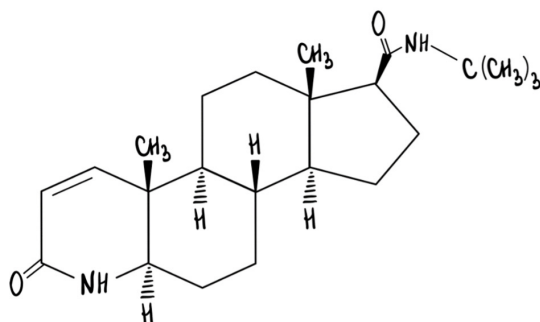
Rycina 2. Na rycinie przedstawiono budowę chemiczną minoksydylu [opracowanie własne]

Lek ten został po raz pierwszy wprowadzony jako lek doustny w leczeniu ciężkiego i opornego nadciśnienia w latach 70. XX wieku [36].

Odkryto jednak, że ma ważny efekt uboczny w postaci zwiększonego wzrostu lub ciemnienia cienkich włosów na ciele; doprowadziło to do opracowania preparatu do stosowania miejscowego w postaci 2% lub 5% roztworu do leczenia łysienia androgenowego najpierw u mężczyzn a następnie u kobiet [16,36]. Minoksydyl jest silnym środkiem rozszerzającym naczynia krwionośne tętniczek, którego działanie opiera się na otwieraniu kanałów potasowych, zlokalizowanych na mięśniach gładkich tętnic obwodowych. Takie działanie skutkuje hiperpolaryzacją błony komórkowej [36]. Pozytywny wpływ minoksydylu na porost włosów spowodowany jest głównie jego metabolitem, siarczan minoksydylu, a enzymem odpowiedzialnym za tę konwersję jest sulfo-transferaza, która znajduje się w mieszkach włosowych i różni się produkcją u poszczególnych osób. Istnieją dwie fenolosulfotransferazy odpowiedzialne za siarczanowanie minoksydylu w ludzkiej skórze głowy, oraz pacjenci z wyższą aktywnością enzymatyczną lepiej odpowiadali na miejscowy minoksydyl niż ci z niższą aktywnością enzymu [16,37]. Miejscowo stosowany minoksydyl został uznany za bezpieczny; jednak u niektórych pacjentów po zastosowaniu leku wystąpiły skutki uboczne. Najczęstszym skutkiem ubocznym jest kontaktowe zapalenie skóry z podrażnieniem oraz z typowymi objawami świądu i łuszczenia się [16].

4.2. Finasteryd

Finasteryd jest to syntetyczny związek organiczny z grupy steroidów, związek 4-azasteroidowy o wzorze $C_{23}H_{36}N_2O_2$ (rycina 3).



Rycina 3. Na rycinie przedstawiono budowę chemiczną finasterydu [opracowanie własne]

O znaczeniu dihydrotestosteronu jako czynnika etiologicznego w męskim łysieniu androgenowym świadczy brak tego stanu u mężczyzn z wrodzonym niedoborem 5 α -reduktazy typu II.

Finasteryd, inhibitor 5 α -reduktazy typu II, został po raz pierwszy zastosowany u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), powodując znaczące obniżenie poziomu DHT w surowicy i znaczne zmniejszenie objętości gruczołu krokowego [38]. Dzięki krótkiemu okresowi półtrwania wynoszącemu od 4,7 do 7,1 h jest w stanie znacząco obniżyć poziom dihydrotestosteronu w surowicy, prostaty i skórze głowy [39]. Obecnie jest lekiem przepisywanym w dawkach 1 mg i 5 mg w leczeniu łysienia androgenowego typu męskiego i łagodnego rozrostu gruczołu krokowego [40,41].

Niedawne badania potwierdziły również skuteczność miejscowego finasterydu w leczeniu łysienia androgenowego [42-44]. Badania na ludziach i zwierzętach wykazały, że połączenie minoksydylu 2% i finasterydu 1 mg jest lepsze niż monoterapie [45].

Łysienie postępuje wraz z odstawieniem finasterydu, gdy poziom DHT powraca do poziomu sprzed leczenia. Finasteryd jest ogólnie dobrze tolerowany przy długotrwałym codziennym stosowaniu, z wyjątkiem nietypowych działań niepożądanych związanych ze seksem, takich jak ginekomastia, zmniejszone libido, zaburzenia erekcji i zaburzenia wytrysku. Nie należy go stosować u kobiet w wieku rozrodczym, ponieważ inhibitory 5 α -reduktazy mogą powodować nieprawidłowości narządów płciowych zewnętrznych u płodu płci męskiej. Ponadto nie wykazano, aby finasteryd był skuteczny u kobiet po menopauzie z łysieniem androgenowym [21].

Zespół post-finasterydowy

Termin: zespół post-finasterydowy (PFS) obejmuje uporczywe seksualne, neuropsychiatryczne i fizyczne reakcje niepożądane u pacjentów, którzy stosowali ten lek. W 2015 roku PFS znalazł się na liście Chorób Rzadkich i Genetycznych Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH). obejmują zmniejszenie lub całkowitą utratę libido, słabą reakcję na stymulację seksualną lub jej brak, zaburzenia erekcji, utratę przyjemności lub brak czucia podczas orgazmu, utratę wrażliwości narządów płciowych, zmniejszenie objętości wytrysku, złą jakość nasienia i niepłodność, skurcz penisa, - skrzywienie mięśni prącia (choroba Peyroniego), ból jąder, redukcja jąder, ginekomastia, chroniczne zmęczenie, osłabienie mięśni, zanik i / lub ból mięśni, skurcze mięśni, bóle stawów, suchość skóry, problemy z pamięcią, powolne myślenie, trudności ze

zrozumieniem, depresja (w tym myśli samobójcze), zaburzenia lękowe, napady paniki, oderwanie emocjonalne i bezsenność [39].

5. KOMÓRKI MACIERZYSTE

Pierwsza koncepcja komórki, która była zdolna do różnicowania się i tworzenia innych komórek o określonych funkcjach powstała w latach 50-tych XX wieku, kiedy to podczas prowadzenia terapii chorób hematologicznych polegających na przeszczepach szpiku przewidywano, że w szpiku kostnym znajduje się typ komórki, która jest w stanie dać początek wszystkim liniom komórek krwi.⁴⁶ Na przełomie XX i XXI wieku dowiedziono, że pod wpływem odpowiednich bodźców i w odpowiednim środowisku progenitorowa komórka hematopoetyczna może się różnicować w inne komórki, tkanki i jest przyciągana w odległe miejsca gdzie doszło do uszkodzenia [47-49].

Komórkę można uznać za komórkę macierzystą, gdy spełnia te 3 warunki [50]:

- Ma zdolność do samoodnowy tj. podział, w wyniku którego powstają komórki do niej podobne jak i również komórki wyspecjalizowane
- Posiada zdolność do regeneracji tkanki, w której się znajduje
- Jest plastyczna, czyli posiada zdolność różnicowania się w inne typy komórek niż pierwotna tkanka, z której pochodzi.

Komórki macierzyste możemy podzielić ze względu na ich pochodzenie oraz ze względu na ich potencję. W klasyfikacji ze względu na pochodzenie wyróżniamy dwie grupy komórek [51]:

- Pochodzenia embrionalnego – embrionalne komórki macierzyste obecne

w blastocystach

- Dorosłe komórki macierzyste – obecne od momentu powstania płodu i naprawę uszkodzonych tkanek.

Kolejnym kryterium klasyfikacji komórek macierzystych jest ich zdolność do różnicowania się – potencja, wyróżniamy 5 grup komórek [52]:

- Totipotencjalne – posiadają zdolność do różnicowania się w komórki każdego typu, występują w zygocie oraz mogą stworzyć cały organizm
- Pluripotencjalne – posiadają zdolność do różnicowania się do komórek wszystkich trzech listków zarodkowych (ektoderma, endoderma, mezoderma)

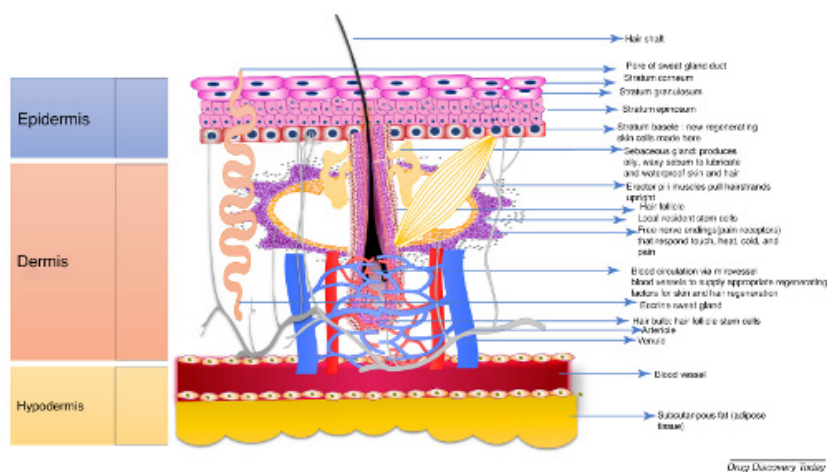
- Multipotencjalne - posiadają zdolność do różnicowania się do określonej grupy komórek, zazwyczaj są to komórki jednego typu, lecz o podobnych właściwościach (np. komórki szpiku kostnego mogą różnicować się w komórki krwi)
- Oligopotencjalne – posiadają zdolność do różnicowania się w określony typ komórek
- Unipotencjalne – posiadają zdolność do różnicowania się w jeden konkretny typ komórek.

6. KOMÓRKI MACIERZYSTY W LECZENIU ŁYSIENIA ANDROGENOWEGO

Doniesiono, że użycie komórek macierzystych poprawia odrastanie włosów w kilku strategiach terapeutycznych, w tym w odwróceniu patologicznych mechanizmów, które przyczyniają się do wypadania włosów, regeneracji mieszków włosowych lub tworzenia włosów przy zastosowaniu podejścia inżynierii tkankowej.

Wielu autorów skoncentrowało się na komórkach pochodzących z tkanki tłuszczowej ze względu na ich zdolność do rozdzielania się na liczne pule komórek, osoczu bogatopłytkowym ze względu na jego zdolność do zwiększania namnażania komórek i neoangiogenezy [2].

Ostatnie prace koncentrowały się na mieszkach włosowym jako głównym źródle multipotencjalnych komórek macierzystych w skórze. Wybrzuszenie mieszka włosowego zawiera multipotencjalne komórki macierzyste, które mogą tworzyć naskórek, mieszki włosowe i gruczoły łojowe, pomagając w odbudowie naskórka po urazie. Lokalizacja tych komórek macierzystych przedstawiona jest na rycinie 4.



Rycina 4. Na rycinie przedstawiono lokalizację komórek macierzystych mieszków włosowego oraz mikrośrodowisko włosa [53]. Multipotentjalne komórki macierzyste mieszków włosowych znajdują się w okolicy wybrzuszenia, w pobliżu przyczepu mięśnia przywłosnego.

6.1. Mezenchymalne komórki macierzyste

Mezenchymalne komórki macierzyste (MSC) cieszą się szczególnym zainteresowaniem w przypadku zastosowania w odrastaniu włosów [2].

Łysienie obejmuje modyfikacje dwóch rodzajów SC włosów, reprezentowanych przez komórki macierzyste mieszków włosowych (HFSC) i komórki brodawek skórnych (DPC) [54,55].

Mieszki włosowe są strukturami uprzywilejowanymi immunologicznie, które ulegają wpływom układu neuroendokrynno-odpornościowego [56].

W warunkach fizjologicznych „przywilej” ten jest spowodowany:

- niską ekspresją lub brakiem głównych antygenów MHC I,
- obecnością nieprawidłowo funkcjonujących komórek Langerhansa
- lokalną ekspresją substancji immunosupresyjnych (TGF- β 1 i α -melanocyty MSH) [56].

Mezenchymalne komórki macierzyste mogą regenerować HF wraz z gruczołami łojowymi w skórze. Biorąc pod uwagę aktualne informacje, SC można stosować do regeneracji włosów w kilku metodach terapeutycznych, takich jak:

- odwrócenie patologicznych mechanizmów, które przyczyniają się do wypadania włosów (łysienie androgenowe);
- pełna regeneracja mieszków włosowych z „wybrzuszeniem”;

- neogeneza mieszków włosowych z hodowlą komórek macierzystych [57,58].

Komórki macierzyste mieszków włosowych są multipotencjalne, zdolne do proliferacji i mogą powodować powstawanie wszystkich typów komórek włosa, naskórka i gruczołu łojowego [59,60].

Rzadkie podziały komórek macierzystych generują komórki potomne, które zachowują fenotyp komórki macierzystej, a komórki potomne ulegają szybkiej proliferacji i końcowemu różnicowaniu w celu ponownego zasiedlenia tkanki [61].

Komórki macierzyste mieszków włosowych uważane są za komórki o wolnym cyklu, o lepszej klonogenności i zdolności do proliferacji. Cała dolna struktura nabłonka powstaje podczas anagenu i zanika w trakcie katagenu. Komórki macierzyste mieszków włosowych proliferują na początku fazy anagenu i regenerują nowy dolny mieszek włosowy. Komórki wypukłości stają się wtedy spokojne i pozostają takie przez pozostałą część cyklu włosa. Ponieważ dolna część mieszków włosowych regeneruje się cyklicznie, uważa się, że komórki macierzyste mieszków włosowych kierują tą regeneracją [62].

6.2. Komórki macierzyste pochodzenia tłuszczowego

Tkanka tłuszczowa żółta i brązowa jest źródłem mezenchymalnych komórek macierzystych, w szczególności komórek macierzystych pochodzących z tkanki tłuszczowej (ADSC). To niedrogi, nieograniczony rezerwuuar komórek macierzystych.

Z 300 ml tkanki tłuszczowej można uzyskać $2-3 \times 10^8$ ADSC. To od 100 do 1000 razy więcej niż w przypadku mezenchymalnych komórek macierzystych szpiku kostnego [63,64].

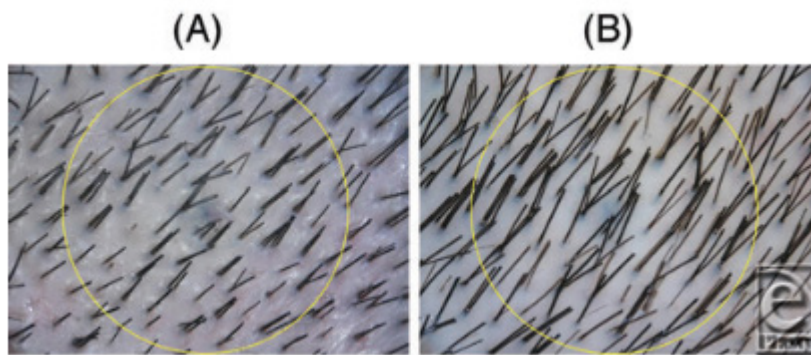
Korzyścią tej metody jest to, że można łatwo je uzyskać bez dylematów etycznych związanych z ich użyciem [35,65]. ADSC są niejednorodne, nie zidentyfikowano żadnego specyficznego dla nich markera, a lokalizacja komórek macierzystych w tkance tłuszczowej jest trudna do określenia. Jednak większość z nich występuje w rejonach okołonaczyniowych [66]. Morfologia ADSC przypomina fibroblasty, składające się z dużej retikulum endoplazmatycznego i jąder komórkowych [67]. ADSC nie mają specyficznego markera, a ekspresja antygenów jest podobna do MSC szpiku kostnego: CD10, CD13, CD29, CD34, CD44, CD54, CD71, CD49b, CD90, CD105, CD117 i STRO-1. Jednak nie wykazują one ekspresji markerów hematopoetycznych, takich jak CD14, CD16, CD31, CD45, CD56, CD61, CD62E, CD104,

CD106, CD144, markery komórek śródbłonna CD31, CD144 i czynnik von Willebranda [67-69]. Są to również uprzywilejowane komórki o obniżonej immunogenności; w związku z tym nie ma ekspresji HLA-DR [70,71]. ADSC mogą być również prekursorami chondrocytów, osteocytów, komórek mięśniowych, neuronów i fibroblastów oraz keratynocytów w odpowiednich warunkach. Jednak najważniejszą ich funkcją jest pobudzenie otaczających komórek do różnicowania się w komórki wyspecjalizowane pod wpływem określonych czynników wzrostu. Działanie to opiera się na produkcji czynników wzrostu, w tym naskórkowego czynnika wzrostu (EGF), czynnika wzrostu fibroblastów (FGF- β), czynnika wzrostu hepatocytów (HGF), transformującego czynnika wzrostu (TGF- β), czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF), czynnik wzrostu keratynocytów (KGF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), czynnik zrębu

1-alfa i cytokiny, takie jak IL-6, 8, 11, 12 i TGF- α [72]. Ich egzogenne podanie mobilizuje inne komórki macierzyste, w tym komórki macierzyste naskórka z obszaru „wybrzuszenia” mieszków włosowych. Działanie to opiera się na produkcji czynników wzrostu, w tym naskórkowego czynnika wzrostu (EGF), czynnika wzrostu fibroblastów (FGF- β), czynnika wzrostu hepatocytów (HGF), transformującego czynnika wzrostu (TGF- β), czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF), czynnik wzrostu keratynocytów (KGF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), czynnik zrębu 1-alfa i cytokiny, takie jak IL-6, 8, 11, 12 i TGF- α [72-74]. ADSC hamują również produkcję cytokin prozapalnych, nasilają produkcję przeciwzapalnej IL-10 i stymulują regulatorowe limfocyty T. Stymulują także angiogenezę poprzez różnicowanie w komórkach śródbłonna dzięki czemu poprawiają ukrwienie komórek brodawki włosa [75].

Fukuoka i Suga podczas swoich badań zastosowali je u 22 pacjentów (11 mężczyzn i 11 kobiet) z łysieniem. Komórki podawano śródskórnym w 6 sesjach co 3 do 5 tygodni, kontrolując wzrost włosów za pomocą trichogramu. Za obserwowali znaczną poprawę zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (rycina 5) [76].

Najczęstszym powikłaniem takiego zabiegu jest ból podczas i po wstrzyknięciu, ale można temu zapobiec blokadą nerwu nadoczodołowego, blokadą nerwu potylicznego, znieczuleniem miejscowym, chłodzeniem lub podawaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych.



Rycina 5. Na rycinie przedstawiono zdjęcia trychologiczne 24-letniego mężczyzny (A) przed terapią, liczba włosów w okręgu – 126, (B) po terapii, liczba włosów w okręgu -141

6.3. Osocze bogatopłytkowe

Osocze bogatopłytkowe (PRP) zawiera wiele podstawowych czynników wzrostu, w tym czynnik wzrostu fibroblastów (β -FGF), czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), naskórkowy czynnik wzrostu (EGF), transformujący czynnik wzrostu- β (TGF- β) i insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1) uwalniane po pobudzeniu płytek krwi [77]. Wykazano, że IGF-1 indukuje i przedłuża fazę anagenu w cyklu wzrostu włosów. Płytki krwi zawierają również gęste granulki, które zawierają czynniki bioaktywne w celu zwiększenia przepuszczalności błony i modulowania stanu zapalnego [78]. Gęste granulki zawierają serotoninę, histaminę, dopaminę, wapń i adenozyne, które zwiększają przepuszczalność błony i modulują stan zapalny [78]. Czynniki wzrostu w PRP działają na komórki macierzyste znajdujące się w obszarze wybrzuszenia mieszków włosowych, powodując neowaskularyzację i folikulogenezę [79,80]. Podsumowując, PRP stymuluje wzrost włosów poprzez poprawę unaczynienia mieszków włosowych, hamowanie apoptozy, a tym samym wydłużanie fazy anagenu i indukując szybsze przejście od fazy telogenu do fazy anagenu w komórkach DP [7].

Gentile i współautorzy podczas swoich badań zastosowali na 58 pacjentach terapię opartą na PRP. 12 tygodni po ostatnim wstrzyknięciu PRP zaobserwowano znaczny wzrost gęstości i liczby włosów w stosunku do wartości wyjściowych [11].

7. PODSUMOWANIE

Skuteczne leczenie łysienia nadal pozostaje wielkim wyzwaniem. Efektywność stosowanych i dostępnych na rynku leków jest mała i u część pacjentów niezadawalająca.

Przeanalizowane informacje podkreślają pozytywny wpływ PRP oraz ADSC na wypadanie włosów u pacjentów z AGA, przedstawia bezpieczną i skuteczną alternatywną procedurę leczenia wypadania włosów w porównaniu z Minoxidil®, Finasteride®. Uważa się, że przyszłość leczenia łysienia będzie oparta wyłącznie na terapiach regeneracyjnych.

Dyskusji nie podlega to, że kolejnych latach nastąpi dynamiczny rozwój terapii alternatywnych z wykorzystaniem wyżej wspomnianych komórek.

REFERENCJE

1. Phillips TG, Slomiany WP, Allison R. Hair Loss: Common Causes and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):371-378.
2. Gentile P, Garcovich S. Advances in Regenerative Stem Cell Therapy in Androgenic Alopecia and Hair Loss: Wnt Pathway, Growth-Factor, and Mesenchymal Stem Cell Signaling Impact Analysis on Cell Growth and Hair Follicle Development. *Cells*. 2019;8(5):466. doi:10.3390/cells8050466
3. Owczarczyk-Saczonek A, Krajewska-Włodarczyk M, Kruszewska A, et al. Therapeutic Potential of Stem Cells in Follicle Regeneration. *Stem Cells Int*. 2018;2018:1-16. doi:10.1155/2018/1049641
4. Grinzi P. Hair and nails. *Aust Fam Physician*. 2011;40(7):476-484. doi:10.5005/jp/books/12517_14
5. Sinclair RD. Healthy hair: What is it? *J Investig Dermatology Symp Proc*. 2007;12(2):2-5. doi:10.1038/sj.jidsymp.5650046
6. Mao G, Zhang G, Fan W. Platelet-Rich Plasma for Treating Androgenic Alopecia: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg*. 2019;43(5):1326-1336. doi:10.1007/s00266-019-01391-9
7. Stevens J, Khetarpal S. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: A review of the literature and proposed treatment protocol. *Int J Women's Dermatology*. 2019;5(1):46-51. doi:10.1016/j.ijwd.2018.08.004

8. Jabłońska, S. (2020). Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie
9. Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev.* 2001;81(1):449-494. doi:10.1152/physrev.2001.81.1.449
10. Alonso L, Fuchs E. The hair cycle. *J Cell Sci.* 2006;119(3):391-393. doi:10.1242/jcs02793
11. Gentile P, Scioli MG, Bielli A, et al. Platelet-rich plasma and micrografts enriched with autologous human follicle mesenchymal stem cells improve hair re-growth in androgenetic alopecia. Biomolecular pathway analysis and clinical evaluation. *Biomedicines.* 2019;7(2). doi:10.3390/biomedicines7020027
12. Heilmann S, Brockschmidt FF, Hillmer AM, et al. Evidence for a polygenic contribution to androgenetic alopecia. *Br J Dermatol.* 2013;169(4):927-930. doi:10.1111/bjd.12443
13. Mounsey AL, Reed SW. Diagnosing and treating hair loss. *Am Fam Physician.* 2009;80(4).
14. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: A clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology.* 2010;56(1):24-38. doi:10.1111/j.1365-2559.2009.03439.x
15. Saumya P, Shyam V. The menace of dermatophytosis in India: The evidence that we need. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(1):6-15. doi:10.4103/ijdv.IJDVL
16. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: A review. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2777-2786. doi:10.2147/DDDT.S214907
17. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine.* 2017;57(1):9-17. doi:10.1007/s12020-017-1280-y
18. Program B, Sciences B, Carolina S, Biology C, Commonwealth V, Science N. Tissue Engineering and Regenerative Medicine T ISSUE E NGINEERING AND R EGENERATIVE M EDICINE Short Laminin Peptide for Improved Neural Stem Cell Growth. Published online 2014:662-670.

19. Gentile P, Cole J, Cole M, et al. Evaluation of Not-Activated and Activated PRP in Hair Loss Treatment: Role of Growth Factor and Cytokine Concentrations Obtained by Different Collection Systems. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):408. doi:10.3390/ijms18020408
20. Alsantali A, Shapiro J. Androgens and hair loss. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(3):246-253. doi:10.1097/MED.0b013e32832b100a
21. Thiedke CC. Alopecia in women. *Am Fam Physician*. 2003;67(5):1007-1014+1017.
22. Whiting DA. Possible mechanisms of miniaturization during androgenetic alopecia or pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):S81-S86. doi:10.1067/mjd.2001.117428
23. Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Teloptosis, a Turning Point in Hair Shedding Biorhythms. *Dermatology*. 2001;203(2):115-117. doi:10.1159/000051723
24. Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin - from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol*. 2004;13(s4):5-10. doi:10.1111/j.1600-0625.2004.00255.x
25. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of Hormones in Pilosebaceous Unit Development. *Endocr Rev*. 2000;21(4):363-392. doi:10.1210/edrv.21.4.0404
26. Poór V, Juricskay S, Telegdy E. Urinary steroids in men with male-pattern alopecia. *J Biochem Biophys Methods*. 2002;53(1-3):123-130. doi:10.1016/S0165-022X(02)00100-8
27. Zouboulis C. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones*. 2004;3(1):9-26. doi:10.14310/horm.2002.11109
28. Shin JW, Chung EH, Kim MB, Kim TO, Kim W Il, Huh CH. Evaluation of long-term efficacy of finasteride in Korean men with androgenetic alopecia using the basic and specific classification system. *J Dermatol*. 2019;46(2):139-143. doi:10.1111/1346-8138.14719
29. Almohanna HM, Perper M, Tosti A. Safety concerns when using novel medications to treat alopecia. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(11):1115-1128. doi:10.1080/14740338.2018.1533549
30. Azarchi S, Bienenfeld A, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1509-1521. doi:10.1016/j.jaad.2018.08.061

31. Rohjirunsakool S, Suchonwanit P. Parietal scalp is another affected area in female pattern hair loss: an analysis of hair density and hair diameter. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;Volume 11:7-12. doi:10.2147/CCID.S153768
32. Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the Key Regulators of Androgen Homeostasis in Human Skin. *J Invest Dermatol*. 2001;116(5):793-800. doi:10.1046/j.1523-1747.2001.01312.x
33. Inui S, Itami S, Pan H-J, Chang C. Lack of androgen receptor transcriptional activity in human keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2000;23(2):87-92. doi:10.1016/S0923-1811(99)00091-2
34. Cobb JE, Wong NC, Yip LW, et al. Evidence of increased DNA methylation of the androgen receptor gene in occipital hair follicles from men with androgenetic alopecia. *Br J Dermatol*. 2011;165(1):210-213. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10335.x
35. Kim E-H. Current applications of adipose-derived stem cells and their future perspectives. *World J Stem Cells*. 2014;6(1):65. doi:10.4252/wjsc.v6.i1.65
36. Rossi A, Cantisani C, Melis L, Iorio A, Scali E, Calvieri S. Minoxidil Use in Dermatology, Side Effects and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2012;6(2):130-136. doi:10.2174/187221312800166859
37. Stoehr JR, Choi JN, Colavincenzo M, Vanderweil S. Off-Label Use of Topical Minoxidil in Alopecia: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(2):237-250. doi:10.1007/s40257-018-0409-y
38. Stoner E. The clinical development of a 5 α -reductase inhibitor, finasteride. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1990;37(3):375-378. doi:10.1016/0960-0760(90)90487-6
39. Pereira AFJR, Coelho TO de A. Post-finasteride syndrome. *An Bras Dermatol*. 2020;95(3):271-277. doi:10.1016/j.abd.2020.02.001
40. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Update on AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol*. 2011;185(5):1793-1803. doi:10.1016/j.juro.2011.01.074
41. TSUBOI R, ITAMI S, INUI S, et al. Guidelines for the management of androgenetic alopecia (2010). *J Dermatol*. 2012;39(2):113-120. doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01361.x

42. Caserini M, Radicioni M, Leuratti C, Annoni O, Palmieri R. A novel finasteride 0.25% topical solution for androgenetic alopecia: pharmacokinetics and effects on plasma androgen levels in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52(10):842-849. doi:10.5414/CP202119
43. Chandrashekar B, Nandhini T, Vasanth V, Sriram R, Navale S. Topical minoxidil fortified with finasteride: An account of maintenance of hair density after replacing oral finasteride. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6(1):17. doi:10.4103/2229-5178.148925
44. Hajheydari Z, Akbari J, Saeedi M, Shokoohi L. Comparing the therapeutic effects of finasteride gel and tablet in treatment of the androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(1):47. doi:10.4103/0378-6323.45220
45. ROSSI A, CANTISANI C, SCARNÒ M, TRUCCHIA A, FORTUNA MC, CALVIERI S. Finasteride, 1 mg daily administration on male androgenetic alopecia in different age groups: 10-year follow-up. *Dermatol Ther.* 2011;24(4):455-461. doi:10.1111/j.1529-8019.2011.01441.x
46. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous Infusion of Bone Marrow in Patients Receiving Radiation and Chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;257(11):491-496. doi:10.1056/NEJM195709122571102
47. Johnstone B, Hering TM, Caplan AI, Goldberg VM, Yoo JU. In Vitro Chondrogenesis of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Progenitor Cells. *Exp Cell Res.* 1998;238(1):265-272. doi:10.1006/excr.1997.3858
48. Petersen BE. Bone Marrow as a Potential Source of Hepatic Oval Cells. *Science (80-).* 1999;284(5417):1168-1170. doi:10.1126/science.284.5417.1168
49. Ferrari G. Muscle Regeneration by Bone Marrow-Derived Myogenic Progenitors. *Science (80-).* 1998;279(5356):1528-1530. doi:10.1126/science.279.5356.1528
50. Ogliari KS, Marinowic D, Brum DE, Loth F. Stem cells in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):286-291. doi:10.1590/abd1806-4841.20142530
51. Moore KA. Stem Cells and Their Niches. *Science (80-).* 2006;311(5769):1880-1885. doi:10.1126/science.1110542

52. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration*. 2012;85(1):3-10. doi:10.1159/000345615
53. Giri S, Machens HG, Bader A. Therapeutic potential of endogenous stem cells and cellular factors for scar-free skin regeneration. *Drug Discov Today*. 2019;24(1):69-84. doi:10.1016/j.drudis.2018.10.014
54. Ohyama M. Characterization and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells. *J Clin Invest*. 2005;116(1):249-260. doi:10.1172/JCI26043
55. Mohammadi P, Youssef KK, Abbasalizadeh S, Baharvand H, Aghdami N. Human Hair Reconstruction: Close, But Yet So Far. *Stem Cells Dev*. 2016;25(23):1767-1779. doi:10.1089/scd.2016.0137
56. Oshimori N, Fuchs E. Paracrine TGF- β Signaling Counterbalances BMP-Mediated Repression in Hair Follicle Stem Cell Activation. *Cell Stem Cell*. 2012;10(1):63-75. doi:10.1016/j.stem.2011.11.005
57. Asakawa K, Toyoshima K, Ishibashi N, et al. Hair organ regeneration via the bioengineered hair follicular unit transplantation. *Sci Rep*. 2012;2(1):424. doi:10.1038/srep00424
58. Balaña ME. Epidermal stem cells and skin tissue engineering in hair follicle regeneration. *World J Stem Cells*. 2015;7(4):711. doi:10.4252/wjsc.v7.i4.711
59. Morris RJ, Liu Y, Marles L, et al. Capturing and profiling adult hair follicle stem cells. *Nat Biotechnol*. 2004;22(4):411-417. doi:10.1038/nbt950
60. Myung P, Ito M. Dissecting the bulge in hair regeneration. *J Clin Invest*. 2012;122(2):448-454. doi:10.1172/JCI57414
61. Al-Refu K. Stem cells and alopecia: A review of pathogenesis. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):479-484. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11018.x
62. Cotsarelis G. Epithelial Stem Cells: A Folliculocentric View. *J Invest Dermatol*. 2006;126(7):1459-1468. doi:10.1038/sj.jid.5700376
63. Beeson W, Woods E, Agha R. Tissue Engineering, Regenerative Medicine, and Rejuvenation in 2010: The Role of Adipose-Derived Stem Cells. *Facial Plast Surg*. 2011;27(04):378-388. doi:10.1055/s-0031-1283056

64. Koźlik M, Wójcicki P. The Use of Stem Cells in Plastic and Reconstructive Surgery. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(6):1011-1017. doi:10.17219/acem/37360
65. Cherubino M, Rubin JP, Miljkovic N, Kelmendi-Doko A, Marra KG. Adipose-Derived Stem Cells for Wound Healing Applications. *Ann Plast Surg*. 2011;66(2):210-215. doi:10.1097/SAP.0b013e3181e6d06c
66. Owczarczyk-Saczonek A, Wociór A, Placek W, Maksymowicz W, Wojtkiewicz J. The Use of Adipose-Derived Stem Cells in Selected Skin Diseases (Vitiligo, Alopecia, and Nonhealing Wounds). *Stem Cells Int*. 2017;2017. doi:10.1155/2017/4740709
67. Hassan WU, Greiser U, Wang W. Role of adipose-derived stem cells in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2014;22(3):313-325. doi:10.1111/wrr.12173
68. Zhu M, Heydarkhan-Hagvall S, Hedrick M, Benhaim P, Zuk P. Manual Isolation of Adipose-derived Stem Cells from Human Lipoaspirates. *J Vis Exp*. 2013;(79). doi:10.3791/50585
69. Bajek A, Gurtowska N, Olkowska J, Kazmierski L, Maj M, Drewa T. Adipose-Derived Stem Cells as a Tool in Cell-Based Therapies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016;64(6):443-454. doi:10.1007/s00005-016-0394-x
70. Niemeyer P, Vohrer J, Schmal H, et al. Survival of human mesenchymal stromal cells from bone marrow and adipose tissue after xenogenic transplantation in immunocompetent mice. *Cytotherapy*. 2008;10(8):784-795. doi:10.1080/14653240802419302
71. Cerqueira MT, Pirraco RP, Santos TC, et al. Human Adipose Stem Cells Cell Sheet Constructs Impact Epidermal Morphogenesis in Full-Thickness Excisional Wounds. *Biomacromolecules*. 2013;14(11):3997-4008. doi:10.1021/bm4011062
72. Kim W-S, Han J, Hwang S-J, Sung J-H. An update on niche composition, signaling and functional regulation of the adipose-derived stem cells. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(8):1091-1102. doi:10.1517/14712598.2014.907785
73. Kim W-S, Park B-S, Sung J-H. The wound-healing and antioxidant effects of adipose-derived stem cells. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9(7):879-887. doi:10.1517/14712590903039684

74. Park B-S, Kim W-S, Choi J-S, et al. Hair growth stimulated by conditioned medium of adipose-derived stem cells is enhanced by hypoxia: evidence of increased growth factor secretion. *Biomed Res.* 2010;31(1):27-34. doi:10.2220/biomedres.31.27
75. Gonzalez-Rey E, Gonzalez MA, Varela N, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(01):241-248. doi:10.1136/ard.2008.101881
76. Fukuoka H, Suga H. Hair Regeneration Treatment Using Adipose-Derived Stem Cell Conditioned Medium : Follow-up With Trichograms. Published online 2015:65-72.
77. Cervelli V, Scioli MG, Gentile P, et al. Platelet-Rich Plasma Greatly Potentiates Insulin-Induced Adipogenic Differentiation of Human Adipose-Derived Stem Cells Through a Serine/Threonine Kinase Akt-Dependent Mechanism and Promotes Clinical Fat Graft Maintenance. *Stem Cells Transl Med.* 2012;1(3):206-220. doi:10.5966/sctm.2011-0052
78. Leo MS, Kumar AS, Kirit R, Konathan R, Sivamani RK. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14(4):315-323. doi:10.1111/jocd.12167
79. Li W, Enomoto M, Ukegawa M, et al. Subcutaneous Injections of Platelet-Rich Plasma into Skin Flaps Modulate Proangiogenic Gene Expression and Improve Survival Rates. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(4):858-866. doi:10.1097/PRS.0b013e3182450ac9
80. TAKIKAWAM, NAKAMURA S, NAKAMURA S, et al. Enhanced Effect of Platelet-Rich Plasma Containing a New Carrier on Hair Growth. *Dermatologic Surg.* 2011;37(12):1721-1729. doi:10.1111/j.1524-4725.2011.02123.x

RAK GRUCZOŁOWO-PŁASKONABŁONKOWY TRZUSTKI (PANCREATIC ADENOSQUAMOUS CARCINOMA) – OSIĄGNIĘCIA W DIAGNOSTYCE I LECZENIU

Aleksandra Mroskowiak¹, Antonina Jedynak²

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

2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurochirurgii w Katowicach,
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt:

Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy trzustki jest bardzo rzadkim (ok. 2-4% wszystkich guzów egzokrynnych trzustki) rodzajem nowotworu o złym rokowaniu, wywodzącym się z gruczołakoraka trzustki. W ostatnim czasie gwałtownie rozwinęły się możliwości w opisywaniu tego nowotworu. W jego diagnostyce stosuje się między innymi badania obrazowe, molekularne i genetyczne, ale mimo to, decydującym badaniem potwierdzającym jego rozpoznanie jest ocena histologiczna po wykonanej biopsji. Wykorzystuje się często także badanie PET, które z dużą dokładnością pozwala przewidzieć rokowanie pacjenta. Lepsze poznanie budowy histologicznej i molekularnej tego nowotworu może ułatwić i przyspieszyć jego diagnostykę i leczenie.

Słowa kluczowe: rak gruczołowo-płaskonabłonkowy trzustki, onkologia, patomorfologia, nieodwracalna elektroporacja

Abstract:

Pancreatic adenosquamous carcinoma is a very rare (about 2-4% of all of the exocrine pancreatic tumors) kind of tumor with a poor prognosis and it is a morphological variant of pancreatic adenocarcinoma. The possibilities of diagnosis of this neoplasm have expanded rapidly lately. Although the deciding confirmation test is the histological evaluation after biopsy, the imaging tests, molecular and genetic scans can be used as well. PET is another kind of examination which can be used to predict the prognosis with high accuracy. Better understanding of the pancreatic adenosquamous carcinoma's histological and molecular structure can facilitate and speed up its diagnosis and the treatment.

Keywords: Pancreatic adenosquamous carcinoma, oncology, patomorphology, irreversible electroporation

1. WSTĘP I PATOGENEZA

Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy trzustki jest nowotworem złośliwym o niepomysłnym rokowaniu. W jego utkaniu znajdują się zarówno populacje komórek gruczołowych, jak i zrogowaciałe komórki płaskonabłonkowe. [1,2] Raki trzustki nie są częste - stanowią one około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a sam przebieg choroby szybko doprowadza do śmierci chorego. Złe rokowanie wynika zarówno z podstępного przebiegu choroby, co wiąże się z rozpoznaniem na podstawie późnych objawów, jak i trudnościach w leczeniu. Nowotwory te powstają wskutek niekontrolowanego przez organizm podziału komórek trzustki. Niepohamowane poziły komórek pochodzących z części zewnątrzwydzielniczej trzustki doprowadzają do powstania gruczolakoraków (które stanowią 95% nowotworów tego narządu). Pozostały procent nowotworów trzustki (5%) wywodzi się z komórek części wewnątrzwydzielniczej. [3]

Rak o opisywanym typie histologicznym gruczołowo-płaskonabłonkowy występuje bardzo rzadko w trzustce (szacuje się, że stanowi on zaledwie 4% nowotworów egzokrynnych tego narządu) [4]. Podobny histologicznie guz mieszany spotykany jest zdecydowanie częściej w innych lokalizacjach – płucach, przełyku, żołądka, jelicie, śliniance oraz narządach rodnych kobiet. [5-7] Pierwszy raz pojęcie raka gruczołowo-płaskonabłonkowego (ang. „adenosquamous carcinoma”) wykorzystał Herxheimer w 1907 roku. [8]

Patomechanizm powstawania raka gruczołowo-płaskonabłonkowego nie jest w pełni poznany, natomiast sugeruje się opisane niżej teorie.

U podstaw jednej z teorii znajduje się proces metaplastji płaskonabłonkowej będącej skutkiem zapalenia i niedrożności przewodów wyprowadzających trzustki. Komórki metaplastmatyczne ulegają zezłośliwieniu, co prowadzi do rozwoju nowotworu. [9]

Inna teoria, tak zwana „teoria kolizji” sugeruje, że dwa odmienne histologicznie guzy powstały niezależnie od siebie i złączyły się razem. Przeciwnicy tej hipotezy twierdzą natomiast, że elementy płaskonabłonkowe “wymieszały się” z istniejącym w organizmie z gruczolakorakiem. Te założenie potwierdza fakt, że w mikroskopie elektronowym za pomocą którego badano elementy raka gruczołowo-płaskonabłonkowego trzustki zaobserwowana dwa zupełnie różne typy komórek. Komórka raka gruczołowego charakteryzowała się obfitą siateczką śródplazmatyczną i bardzo dobrze rozwiniętym aparatem Golgiego wraz z wieloma pęcherzykami wydzielniczymi. Natomiast pozostałe komórki

przejawiały cechy typowe dla komórek płaskonabłonkowych - skąpą siateczkę śródplazmatyczną i wydadne pęki tonofilamentów. [10]

Kolejna koncepcja zakłada, że dochodzi do przetransformowania gruczolakoraka do raka płaskonabłonkowego. Potwierdzenie tej teorii znajduje się w badaniach immunohistochemicznych. W większości badanych guzów będących rakiem gruczołowo-płaskonabłonkowym trzustki, zarówno złośliwe komórki płaskonabłonkowe, jak i gruczolowe były reaktywne z CA 19-9, ST 439 oraz przeciwciałami keratynowymi. [11]

Niezależnie jednak od patogenezы raka gruczołowo-płaskonabłonkowego trzustki, jego diagnoza i leczenie w dalszym ciągu stanowi wyzwanie dla lekarzy.

2. EPIDEMIOLOGIA

Rak trzustki jest siódmym co do częstości powodem umieralności na świecie związanej z nowotworami, a w krajach rozwiniętych liczba zgonów jest znacznie większa niż w innych państwach. Niestety raki tego narządu często są rozpoznawane późno, za względu na to, że pacjenci nierzadko wykazują objawy choroby dopiero w jej zaawansowanym stadium. [12-16] Co roku na świecie z tym rozpoznaniem mierzy się ponad 200 000 osób, przy czym nieco więcej zachorowań występuje u mężczyzn (52%), co odpowiada również częstotliwości występowania raka gruczołowo-płaskonabłonkowego trzustki u kobiet i mężczyzn, który jest bliski stosunkowi 1:1. Nowotwory złośliwe trzustki stanowią około 2% zachorowań u każdej z płci. [17] W Polsce również możemy zaobserwować wzrost zachorowalności i śmiertelności z powodu raka trzustki, a ryzyko jego rozpoznania wzrasta wraz z wiekiem pacjenta, co można zaobserwować na poniższych danych.

Rok	Mężczyźni		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	1014	5,8	5,5
1985	1212	6,7	6,3
1990	1459	7,9	7,1
1995	1775	9,5	8,1
2000	1681	9,0	7,1
2005	1617	8,8	6,3
2010	1626	8,7	5,8

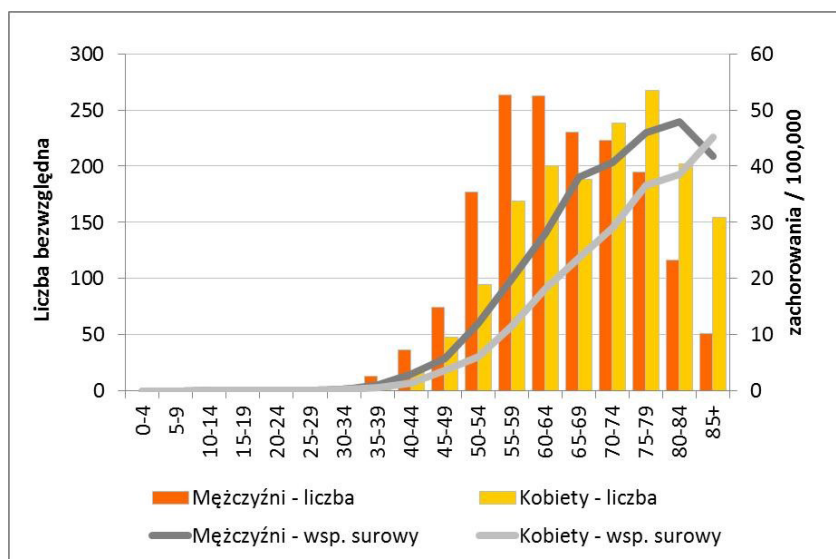
Rok	Kobiety		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	858	4,7	3,2
1985	1065	5,6	3,7
1990	1215	6,2	4,0
1995	1521	7,7	4,7
2000	1523	7,7	4,3
2005	1581	8,0	4,2
2010	1628	8,2	4,0
Rok	Ogółem		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	1872	5,3	4,2
1985	2277	6,1	4,8
1990	2674	7,0	5,3
1995	3296	8,5	6,1
2000	3204	8,3	5,5
2005	3198	8,4	5,1
2010	3254	8,4	4,8

Tabela 1. Zachorowalność na nowotwory trzustki w Polsce w latach 1980-2010 [17]

Rok	Mężczyźni		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1965	536	3,5	3,9
1970	735	4,7	4,7
1980	1324	7,6	7,2
1990	1691	9,1	8,2
2000	1917	10,2	8,1
2010	2280	12,2	8,1
Rok	Kobiety		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1965	536	3,3	2,9
1970	683	4,1	3,2
1980	1115	6,1	4,2
1990	1486	7,6	4,8
2000	1847	9,3	5,1
2010	2250	11,3	5,1

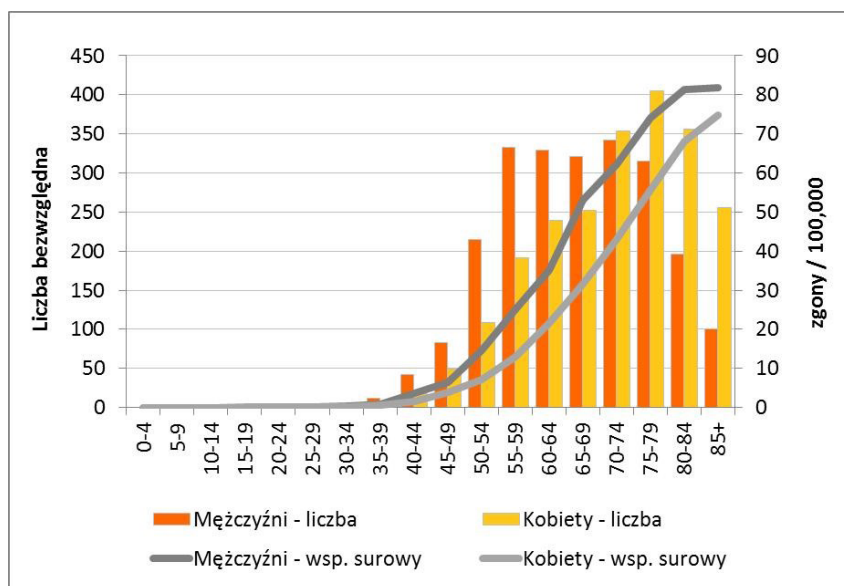
Rok	Ogółem		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1965	1072	3,4	3,3
1970	1418	4,4	3,9
1980	2439	6,9	5,5
1990	3177	8,3	6,3
2000	3764	9,7	6,5
2010	4530	11,8	6,4

Tabela 2. Umieralność na nowotwory trzustki w Polsce w latach 1965-2010 [17]



Rysunek 1. Zachorowalność na nowotwory trzustki w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku [17]

Gruczolakorak trzustki to bardzo agresywny rodzaj raka, o wyjątkowo niskim procencie przeżywalności (roczny ok. 19% i pięcioletni 4% dla pacjentów z nieoperacyjnymi guzami). Z kolei rak gruczolowo-płaskonabłonkowy trzustki (PASC) jest rzadkim, morfologicznym podtypem gruczolakoraka, który stanowi jedynie 1-4% złośliwych guzów egzokrynnych trzustki. [18] Histologicznie, nowotwór ten jest definiowany jako typ z $\geq 30\%$ złośliwych komórek płaskonabłonkowych, występujących wspólnie z komórkami gruczolakoraka. [19]



Rysunek 2. Umieralność na nowotwory trzustki w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku [17]

Według badania przeprowadzonego na podstawie Rejestru SPORE w latach 2000-2019, rak gruczołowo-płaskonabłonkowy trzustki to wyjątkowo rzadko spotykany rodzaj nowotworu. Spośród 2584 pacjentów z rozpoznaniem rakiem trzustki, zaledwie 45 przypadków dotyczyło PASC. Statystycznie pacjenci ci charakteryzowali się średnią wieku 69 lat, około 64% stanowili mężczyźni, średnie BMI wynosiło 27,41kg/m², a palacze stanowili 61%. [20]

3. CZYNNIKI RYZYKA I OBRAZ KLINICZNY

Czynnikami ryzyka zachorowania na raka trzustki są przede wszystkim palenie tytoniu, otyłość, cukrzyca i współistniejące choroby przewlekłe. Ryzyko to wzrasta wraz z wiekiem i w przypadku przewlekłego kontaktu z niektórymi chemikaliami, używanymi podczas czyszczenia chemicznego, takimi jak tetrachloroetylen lub trichloroetylen. [21,22] Najbardziej narażone są osoby czarnoskóre oraz mężczyźni, a także pacjenci, u których nowotwór trzustki pojawił się wcześniej w rodzinie lub ich DNA zawiera zmiany predysponujące do zachorowania, takie jak mutacje genów BRCA1, BRCA2 PALB2, p16/CDKN2A, PRSS1, MLH1, MLH2, czy STK11. [22]

Ze względu na wyjątkowo rzadkie występowanie raka gruczołowo-płaskonabłonkowego trzustki, dokładne przyczyny jego powstania nie są jeszcze jednoznacznie ustalone, ale biorąc pod uwagę teorie pojawienia się tego typu nowotworu, można podejrzewać, że czynniki ryzyka są podobne do wymienionych wcześniej.

Pacjenci cierpiący na raka gruczołowo-płaskonabłonkowego trzustki mogą zgłaszać ból brzucha, utratę wagi, nudności, wymioty i krwawienia. Możliwe jest także wystąpienie wyczuwalnej palpacyjnie masy i żółtaczki u chorych. Objawy te mogą utrzymywać się od zaledwie miesiąca, nawet do 27 miesięcy, średnio jest to jednak około 5 miesięcy. [20,23]

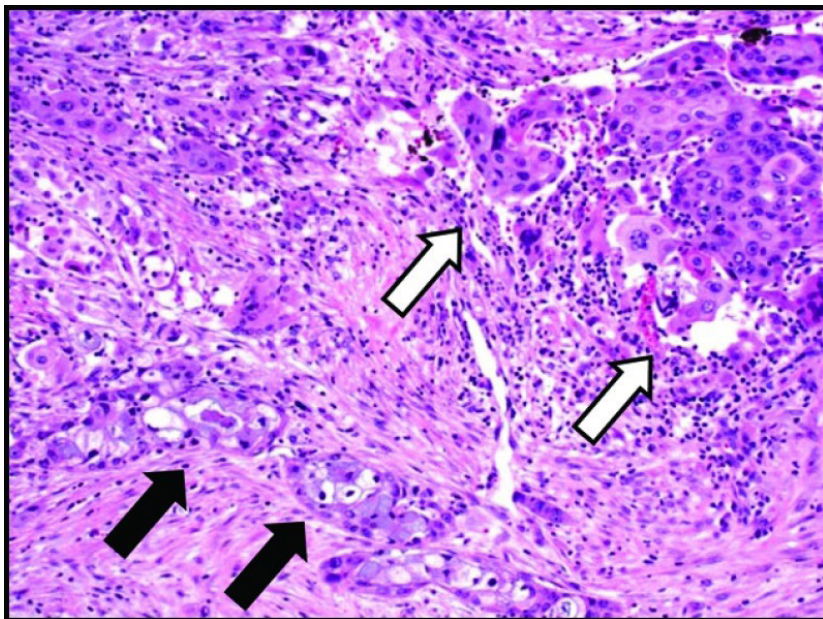
4. DIAGNOSTYKA

Celem postawieniem trafnej diagnozy, należy wykonać szereg badań w kierunku wykrywania raka gruczołowo-płaskonabłonkowego trzustki. Istotna jest ocena badań obrazowych, jak TK lub MR, przy czym TK nie pozwala na określenie zmian, które zaszły w wątrobie, co można ocenić na obrazie uzyskanym w MR. Należy określić rozmiar guza i ewentualne zajęcie naczyń przez nowotwór, w czym pomocne jest badanie angio-TK. [24] Mimo coraz dokładniejszych badań obrazowych, to jednak ocena histologiczna materiału pobranego podczas biopsji pozwala na pewną diagnozę. Komponenta płaskonabłonkowa powinna wynosić więcej niż 30%. W uzyskanym obrazie mogą występować przerzuty i nacieki, także dużych naczyń. Rak ten może powstawać w każdej części trzustki, ale często w trzonie i ogonie. Dla innych nowotworów trzustki to właśnie głowa jest główną lokalizacją ze sporadycznym występowaniem w innych częściach. [25] Diagnostykę, a co się z tym wiąże - późniejsze rozpoznanie – znacznie utrudnia fakt, że nie ma swoistego markera dla raka trzustki.

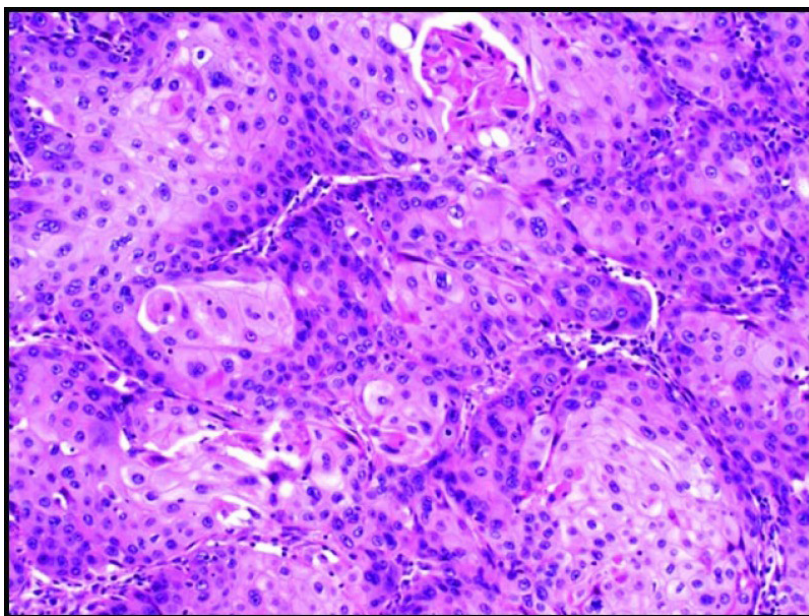
Odnosząc się jednak do badań laboratoryjnych, poziom lipazy może być podwyższony lub w normie, a poziom bilirubiny, fosfatazy alkalicznej i CRP może być podwyższony. [14,25-27] U pacjentów może wystąpić wzrost poziomu markera CA 19-9 oraz CEA, a także hiperkalcemia. [25]

W badaniach immunohistochemicznych może ujawnić się ekspresja CK5/6, CK7, p40 i p63 i należy zwrócić uwagę na brak ekspresji CK20, p16, CDX2 i p53. U niektórych pacjentów można także ujawnić mutację genową K-ras. [28]

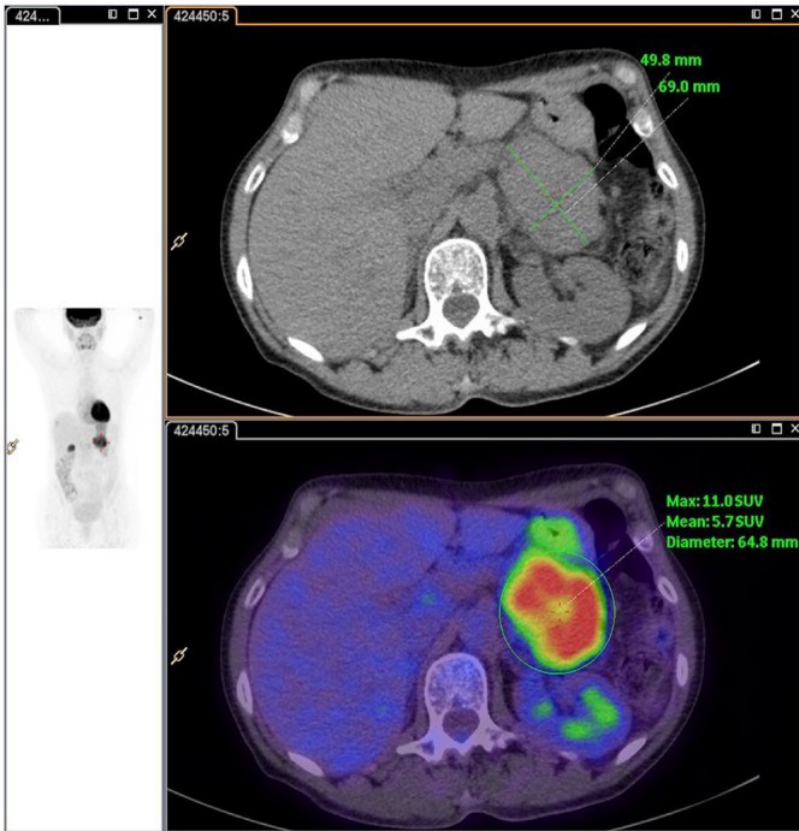
W diagnostyce stosuje się także szereg badań obrazowych, takich jak TK, MR, czy badanie PET, przydatnych często w ocenie dalszego rokowania pacjenta.



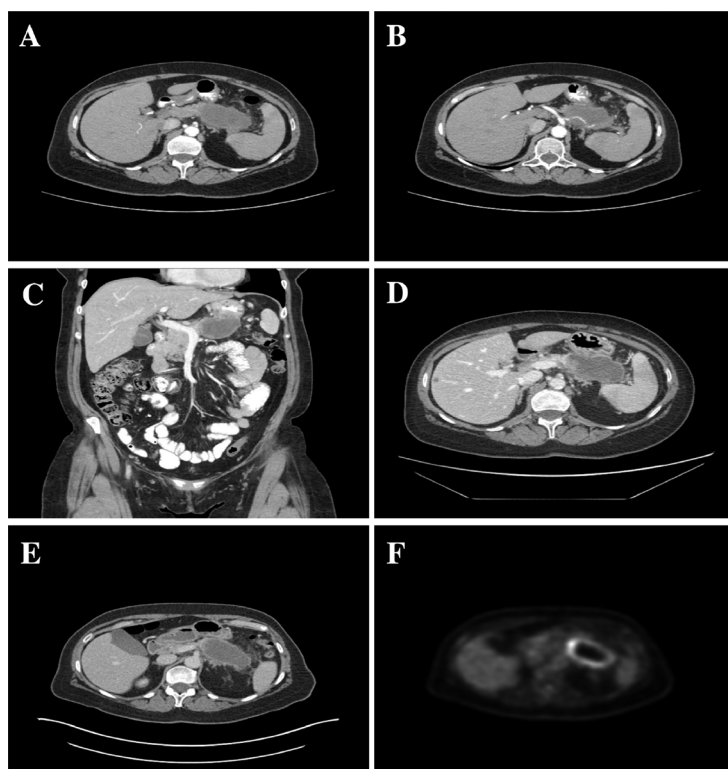
Rysunek 3. Komponenta gruczołowa (czarne strzałki) i płaskonabłonkowa (białe strzałki) w PASC (barwienie H&E, powiększenie 10x) [25]



Rysunek 4. Komponenta płaskonabłonkowa PASC z komórkami dyskeratocycznymi (barwienie H&E, powiększenie 10x) [25]



Rysunek 5. Hiperfiksacja guza za pomocą badania PET. [29]



Rysunek 6. Badanie TK z kontrastem jamy brzusznej ukazującej guz trzustki. [30]

5. LECZENIE

Ze względu na niską częstość występowania raka gruczołowo-płaskonabłonkowego trzustki, nie ma uniwersalnego algorytmu postępowania, a obserwacje różnych metod leczenia przeprowadzane są na zbyt małej liczbie chorych, aby jednoznacznie ustalić złoty standard. Usunięcie trzustki jest najsilniejszym wyznacznikiem przeżycia pacjentów z tym rakiem. Warto jednak zaznaczyć, że usunięcie trzustki w przypadku innych nowotworów tego narządu przynosi chorym lepsze rokowanie niż osobom z rakiem mieszanym. [31] W przypadku podjęcia decyzji o *pancreatoduodenektomii*, *pancreatectomii subtotalis* lub *pancreatectomii totalis* należy pamiętać o przeciwwskazaniach. *Pankreatoduodenektomia* jest zabiegiem polegającym na wycięciu głowy trzustki wraz z przylegającym kawałkiem dwunastnicy. Ponadto w operacji tej usuwa się dalszą część przewodu żółciowego wspólnego, pęcherzyk żółciowy, a czasami również część oddźwiernikową żołądka. Niestety skomplikowana procedura

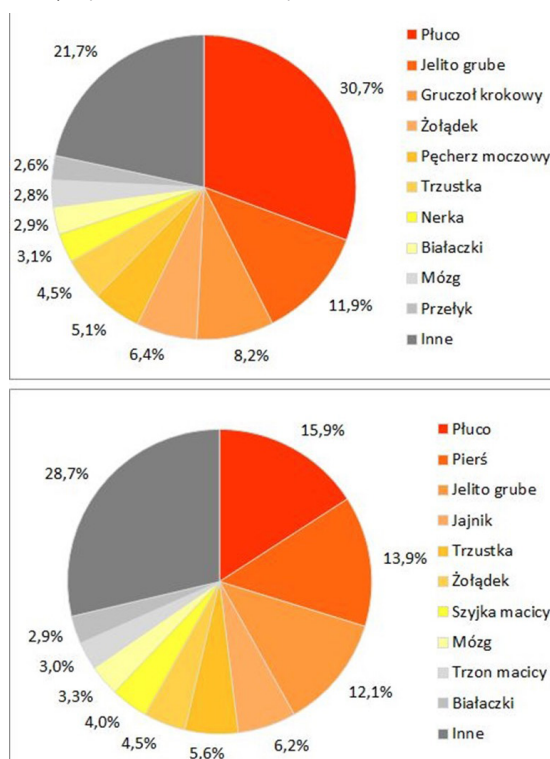
zabiegu wiąże się z licznymi powikłaniami i dużą śmiertelnością okołoperacyjną. [32] *Pancreatomia subtotalis*, czyli tak zwana lewostronna pankreatektomia polega na częściowym, obwodowym wycięciu trzustki i wykonywana jest, gdy nowotwór zlokalizowany jest w ogonie tego narządu. [33] *Pancreatomia totalis* to operacyjne wycięcie całej trzustki wraz z dwunastnicą. Częstym powodem wykluczającym chorego z natychmiastowego zabiegu jest niedożywienie, co niestety charakterystyczne jest dla osób z nowotworami przewodu pokarmowego. Zatem, przed planowaniem resekcji narządu, należy wprowadzić leczenie żywieniowe.

Śródoperacyjną radioterapię, chemioterapię, chemioterapię i radioterapię stosowane razem należy traktować jako leczenie pomocnicze, gdyż obecnie uważa się, że jedyną szansą na wyleczenie nowotworu trzustki jest resekcja guza. Zwykle jest on jednak zbyt późno rozpoznawany, co wiąże się z tak złym rokowaniem. W chemioterapii jednolekowej wykorzystuje się 5-Fluorouracyl, najczęściej przez 5 dni, co 6 miesięcy. W dawce 500mg/m² powierzchni ciała. Trwają badania nad skutecznością stosowania gemcytabiny. Lek ten jest analogiem deoksycytyny (nukleozyd pirymidynowy), a jego działanie polega na hamowaniu syntezy DNA. Obecnie gemcytabina jest zarejestrowana do stosowania w monoterapii w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakoraku trzustki. [34] W chemioterapii skojarzonej wykorzystuje się następujące schematy; Etopozid + Leucovorin + 5-Fu lub 5-Fu + Doxorubicyna, lub 5-Fu + Doxorubicyna + Mitomycyna. [35] Połączenie chemioterapii wraz z radioterapią stosowane jest u chorych z nieresekcyjnym rakiem trzustki. W chorobie przerzutowej podstawą leczenia jest chemioterapia (często łączony jest 5-fluorouracyl z cisplatyną lub irynotekanem lub gemcytabina z karboplatiną/5-fluorouracylem). [36] Nadzieją dla pacjentów z rakiem trzustki może okazać się zabieg z IRE (Irreversible electroporation, czyli Nieodwracalna elektroporacja) znany jako NanoKnife[®]. Ten innowacyjny zabieg polega na wprowadzeniu przez skórę elektrod między którymi przepływa prąd. Niszczy on komórki nowotworowe (z minimalnym wpływem na sąsiadujące komórki gospodarza), które są następnie usuwane z organizmu przez układ chłonny. [37] Celem tego zabiegu jest wydłużenie życia pacjentom z nowotworem trzustki, jak również łagodzenie dolegliwości bólowych. Należy jednak pamiętać, że mimo obiecujących perspektyw metoda ta jest innowacyjna i aby ocenić jej efekty należy przeprowadzić więcej badań. Warto też wspomnieć, że zabieg ten często poprzedza 3 lub 6 miesięczne leczenie za pomocą chemio – i/lub radioterapii.

Chirurgiczne leczenie paliatywne polega na likwidacji niedrożności dwunastnicy, poprzez zespolenie pętli jelitowej z żołądkiem. Ponadto przeprowadza się zabiegi protezowania w celu odbarczenia dróg żółciowych. Choć operacja ta może pomóc uśmierzyć ból pacjenta, to warto rozważyć dodatkowy zabieg neurolizy splotu trzewnego. Polega on na użyciu 5% roztworu fenolu lub 50% roztworu etanolu w celu zniszczenia tego splotu, co wiąże się ze zniesieniem głównych dolegliwości bólowych towarzyszących rakom trzustki. Neuroliza może zostać przeprowadzona w trakcie operacji obarczania dróg żółciowych, likwidacji niedrożności dwunastnicy, jak również jako osobny zabieg - przezskórnie pod kontrolą badań obrazowych przy użyciu ultrasonografii, bądź tomografii komputerowej. [38]

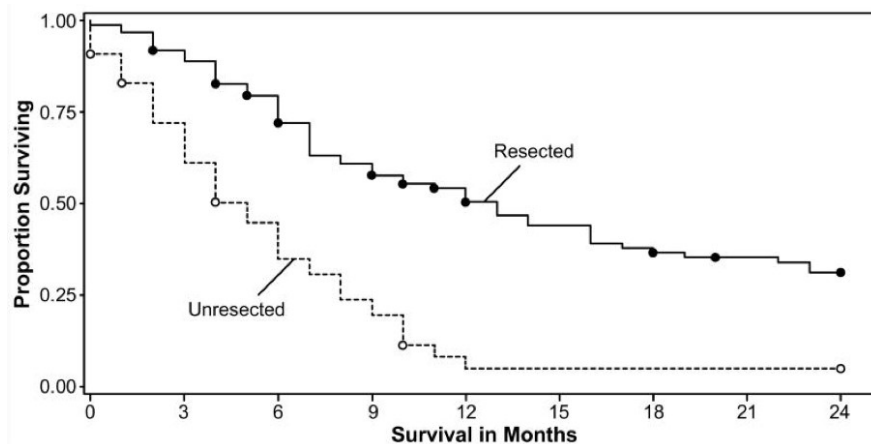
6. ROKOWANIE

Umieralność z powodu nowotworów trzustki jest duża u obu płci. Według danych z 2013 roku na raka trzustki w Polsce zmarło 4,5 % mężczyzn i 5,6% kobiet chorujących na nowotwory. [39]

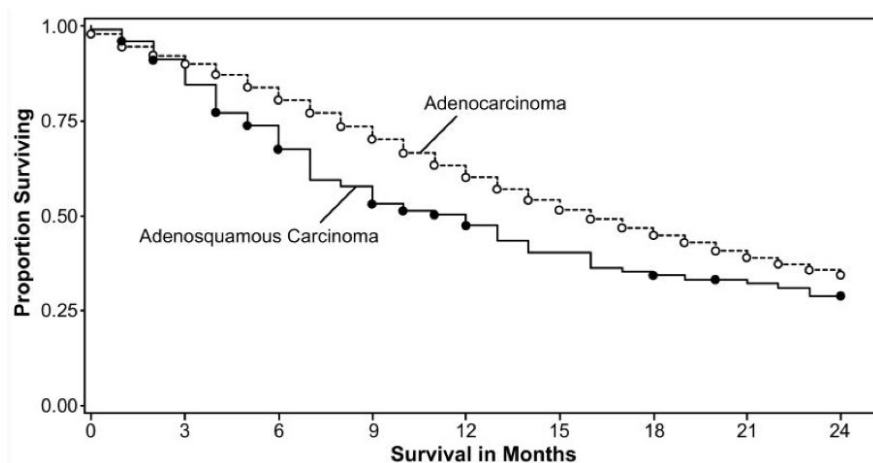


Rysunek 7. Częstość zgonów na nowotwory złośliwe ogółem w Polsce w 2013 roku [40]

Jednak rak gruczołowo-płaskonabłonkowy ma nawet gorsze rokowanie i jeszcze większy potencjał do przerzutowania. Szacuje się, że od chwili rozpoznania pacjenci żyją około 5-6 miesięcy. Chorzy, u których nie usunięto trzustki, żyją jeszcze krócej. A zaledwie kilkoro z nich może przeżyć rok. [41] Niektóre badania wskazują, że średnie przeżycie może wynieść nawet 11 do 20 miesięcy po usunięciu narządu (często, choć nie zawsze, w połączeniu z chemioterapią adjuwantową). [42] Warto też zróżnicować efektywność radykalnego wycięcia trzustki u pacjentów z i bez przerzutów. Chorzy z nowotworem ograniczonym do trzustki po jej wycięciu przeżywali około 13 miesięcy, podczas gdy pacjenci niepoddani temu leczeniu dożywali średnio 5 miesięcy. Roczne przeżycie u chorych po resekcji narządu sięgało aż do 54.1%, natomiast u osób bez operacji wynosiło 4.8%. Dwuletnie przeżycie u pacjentów po zabiegu wynosiło 31.2%, a bez niego również 4.8%. Chorzy, u których doszło do przerzutów średnio żyli trzy miesiące od rozpoznania. Ich roczne i dwuletnie przeżycie wynosiło odpowiednio – 10.7% i 4.3%. Dla porównania chorzy z tym samym nowotworem ograniczonym do trzustki żyli średnio siedem miesięcy, a roczne i dwuletnie przeżycie to 30.5% i 19.7%, oczywiście po zastosowaniu odpowiedniego leczenia. Mimo sporów uważa się radykalne usunięcie trzustki za najsilniejszy czynnik rokowniczy, choć nawet po operacji rokowanie u tych pacjentów jest złe.



Rysunek 8. Dwuletnie przeżycie pacjentów z rakiem gruczołowo-płaskonabłonkowym trzustki, poddanych resekcji (ciągła linia) oraz niepoddanych resekcji (przerywana linia) [43]



Rysunek 9. Porównanie przeżywalności pacjentów z gruczolakorakiem trzustki (przerwana linia) i z rakiem gruczołowo-płaskonabłonkowym trzustki [44]

7. PODSUMOWANIE

Należy jeszcze raz podkreślić, że rak gruczołowo-płaskonabłonkowy trzustki występuje wyjątkowo rzadko, a brak złotych standardów w diagnostyce i leczeniu zdecydowanie utrudnia postawienie tego rozpoznania i sprawia, że większość przeprowadzanych u pacjentów procedur jest podobna jak dla pozostałych nowotworów złośliwych trzustki.

Nadzieję w przyszłości medycyny może okazać się powszechne stosowanie techniki z wykorzystaniem NanoKnife[®], jednak do możliwości wykorzystania tej metody, niezbędne jest szybkie rozpoznanie nowotworu, co cały czas stanowi wyzwanie dla klinicystów.

REFERENCJE

1. National Cancer Institute. Dictionary of Cancer Terms –Adenosquamous Carcinoma. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adenosquamous-carcinoma>. Dostęp 1 lipca 2021.
2. Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, Cooksley CD, Riall TS. 415 Patients with Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas: A Population-Based Analysis of Prognosis and Survival. *Journal of Surgical Research*. 2012;174(1):12-19. doi:10.1016/j.jss.2011.06.015

3. Wojciech Wysocki. Nowotwory złośliwe trzustki. <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/88950,nowotwory-zlosliwe-trzustki> Dostęp 6 lipca 2021.
4. Madura JA. Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas. Arch Surg. 1999;134(6):599. doi:10.1001/archsurg.134.6.599
5. Lowry CC, Whitaker HW Jr, Greiner DJ. Squamous Cell Carcinoma Of The Pancreas. Southern Medical Journal. 1949;42(9):753-757. doi:10.1097/00007611-194909000-00005
6. Lawrence, D. H. "Squamous cell carcinoma of the pancreas." *Colo Med* 31.172 (1934): e5.
7. Cabot RC, Castleman B, Towne VW. Case 39282. N Engl J Med. 1953;249(2):74-77. doi:10.1056/nejm195307092490207
8. A Case Of Adenosquamous Carcinoma Of The Transverse Colon With Para-Aortic Lymph Node Metastasis, Sakamoto Chihiro, Ishikawa Hirofumi, Migita Kazuhiro, Ohyama Takao, Yamamoto Katsuhiko , Watanabe Akihiko. <https://ci.nii.ac.jp/naid/10018716739> Dostęp 25 lipca 2021r.
9. Cihak RW, Kawashima T, Steer A. Adenoacanthoma (adenosquamous carcinoma) of the pancreas. Cancer. 1972;29(5):1133-1140. doi:10.1002/1097-0142(197205)29:5<1133::aid-cnrcr2820290503>3.0.co;2-4
10. Kovi J. Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas: A Light and Electron Microscopic Study. Ultrastructural Pathology. 1982;3(1):17-23. doi:10.3109/01913128209016621
11. Motojima K, Tomioka T, Kohara N, Tsunoda T, Kanematsu T. Immunohistochemical characteristics of adenosquamous carcinoma of the pancreas. J Surg Oncol. 1992;49(1):58-62. doi:10.1002/jso.2930490114
12. Cihak RW, Kawashima T, Steer A. Adenoacanthoma (adenosquamous carcinoma) of the pancreas. Cancer. 1972;29(5):1133-1140. doi:10.1002/1097-0142(197205)29:5<1133::aid-cnrcr2820290503>3.0.co;2-4
13. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Morphological patterns of primary nonendocrine human pancreas carcinoma. Cancer Res. 1975 Aug;35(8):2234-48. PMID: 167949.
14. Madura JA. Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas. Arch Surg. 1999;134(6):599. doi:10.1001/archsurg.134.6.599 Madura JA.

15. Kardon DE, Thompson LDR, Przygodzki RM, Heffess CS. Adenosquamous Carcinoma Of The Pancreas: A Clinicopathologic Series Of 25 Cases. *Mod Pathol*. 2001;14(5):443-451. doi:10.1038/modpathol.3880332
16. Hsu J-T, Yeh C-N, Chen Y-R, et al. Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas. *Digestion*. 2005;72(2-3):104-108. doi:10.1159/000088364
17. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory trzustki (25-C26). <http://onkologia.org.pl/nawotwory-trzustki-c25-c26/>. Dostęp 25.06.2021.
18. Voong KR, Davison J, Pawlik TM, et al. Resected pancreatic adenosquamous carcinoma: clinicopathologic review and evaluation of adjuvant chemotherapy and radiation in 38 patients. *Human Pathology*. 2010;41(1):113-122. doi:10.1016/j.humpath.2009.07.012
19. Del Arco H, Chakiba-Brugère C, Salabert L, Béchade D. Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas. *Clin Med Insights Oncol*. 2019;13:117955491988658. doi:10.1177/1179554919886587
20. Hartgers ML, Bamlet W, Graham RP, et al. Pancreatic adenosquamous carcinoma: Clinical associations, treatment, and outcomes. *JCO*. 2020;38(4_suppl):751-751. doi:10.1200/jco.2020.38.4_suppl.751
21. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 1995. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 63.) DRY CLEANING. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK464358/>. Dostęp 3.07.2021.
22. The American Cancer Society medical and editorial content team. Pancreatic Cancer Risk Factors. <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>. Aktualizacja: 9.06.2020. Dostęp: 25.06.2021.
23. Two rare cases of pancreatic adenosquamous carcinoma: A review of the literature with focus on radiologic findings *Radiology Case Reports*, Volume 14, Issue 7, Pages 809-813 Karen Cedeno Kelly, Craig Moore
24. Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26:v56-v68. doi:10.1093/annonc/mdv295

25. Simone CG, Zuluaga Toro T, Chan E, Feely MM, Trevino JG, George TJ Jr. Characteristics and outcomes of adenosquamous carcinoma of the pancreas. *Gastrointest Cancer Res.* 2013;6(3):75-79.
26. Kobayashi N, Higurashi T, Iida H, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas associated with humoral hypercalcemia of malignancy (HHM). *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15(5):531-535. doi:10.1007/s00534-007-1258-x
27. La Greca G, Sofia M, Lombardo R, et al. Adjusting CA19-9 values to predict malignancy in obstructive jaundice: influence of bilirubin and C-reactive protein. *World J Gastroenterol.* 2012;18(31):4150-4155. doi:10.3748/wjg.v18.i31.4150
28. Kardon DE, Thompson LDR, Przygodzki RM, Heffess CS. Adenosquamous Carcinoma Of The Pancreas: A Clinicopathologic Series Of 25 Cases. *Mod Pathol.* 2001;14(5):443-451. doi:10.1038/modpathol.3880332
29. Del Arco H, Chakiba-Brugère C, Salabert L, Béchade D. Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas. *Clin Med Insights Oncol.* 2019;13:117955491988658. doi:10.1177/1179554919886587
30. Cedeno Kelly K, Moore C. Two rare cases of pancreatic adenosquamous carcinoma: A review of the literature with focus on radiologic findings. *Radiology Case Reports.* 2019;14(7):809-813. doi:10.1016/j.radcr.2019.04.004
31. Del Arco H, Chakiba-Brugère C, Salabert L, Béchade D. Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas. *Clin Med Insights Oncol.* 2019;13:117955491988658. doi:10.1177/1179554919886587
32. Atlas zabiegów chirurgicznych, Zollinger R.M. jr, Zollinger R.M. sr; red. Kostewicz W.; Urban&Partner 2007
33. NZOZ Centrum diagnostyki. <http://www.e-histopatologia.pl/nawotwory/rak-trzustki>. Dostęp 27 lipca 2021r.
34. Chemocare. <https://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/gemcitabine.aspx>. Dostęp 27 lipca 2021r.
35. Del Arco H, Chakiba-Brugère C, Salabert L, Béchade D. Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas. *Clin Med Insights Oncol.* 2019;13:117955491988658. doi:10.1177/1179554919886587

36. Borazanci E. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: Molecular characterization of 23 patients along with a literature review. *WJGO*. 2015;7(9):132. doi:10.4251/wjgo.v7.i9.132
37. Pancreatic Cancer UK. <https://www.pancreaticcancer.org.uk/information/treatments-for-pancreatic-cancer/irreversible-electroporation-nanoknife-for-pancreatic-cancer/what-is-ire-nanoknife-for-pancreatic-cancer/> Dostęp 26 lipca 2021r.
38. Prof. dr hab. n. med. Witold Bartnik, 16.09.2016. <https://www.mp.pl/gastrologia/ekspert/show.html?id=145379> Dostęp 27 lipca 2021r.
39. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory trzustki (25-C26). <http://onkologia.org.pl/nawotwory-trzustki-c25-c26/>. Dostęp 25.06.2021.
40. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory trzustki (25-C26). <http://onkologia.org.pl/nawotwory-trzustki-c25-c26/>. Dostęp 25.06.2021.
41. Madura JA. Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas. *Arch Surg*. 1999;134(6):599. doi:10.1001/archsurg.134.6.599
42. Onoda N, Kang S-M, Sugano S, Yamashita Y, Chung Y-S, Sowa M. Mucoepidermoid carcinoma of the pancreas: Report of a case. *Surg Today*. 1995;25(9):843-847. doi:10.1007/bf00311465
43. Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, Cooksley CD, Riall TS. 415 Patients with Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas: A Population-Based Analysis of Prognosis and Survival. *Journal of Surgical Research*. 2012;174(1):12-19. doi:10.1016/j.jss.2011.06.015
44. Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, Cooksley CD, Riall TS. 415 Patients with Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas: A Population-Based Analysis of Prognosis and Survival. *Journal of Surgical Research*. 2012;174(1):12-19. doi:10.1016/j.jss.2011.06.015

Nowoczesna diagnostyka i terapie przyszłości chorób cywilizacyjnych to hasła przewodnie towarzyszące rozdziałom, którym poświęciliśmy czwarty tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Autorzy w publikacji przedstawili najnowsze odkrycia w zakresie chorób i zaburzeń neurologicznych (udar mózgu, autoimmunologiczne zapalenie mózgu, autyzm), chorób psychicznych (depresja, zaburzenie odżywiania) czy onkologii. Wierzymy, że książka, będzie źródłem inspiracji dla studentów, lekarzy oraz wszystkich osób zainteresowanych medycyną.

ISBN: 978-83-67074-08-7