

GŁOWY OTWARTE

CZĘŚĆ IV

Redakcja:
dr n. med. Wojciech Ślusarczyk
lek. Mikołaj Dymek

Lublin 2023

Głowy Otwarte
część IV

Głowy Otwarte

część IV

Redakcja:
dr n. med. Wojciech Ślusarczyk
lek. Mikołaj Dymek

Lublin 2023

**Wydawnictwo Naukowe TYGIEL składa serdeczne podziękowania
zespółowi Recenzentów za zaangażowanie w dokonane recenzje
oraz merytoryczne wskazówki dla Autorów.**

Recenzentami niniejszej monografii byli:

- prof. dr hab. n. med. Jan Jaracz
- prof. dr hab. Waldemar Narożny
- prof. nadzw. dr hab. Grażyna Niewiadomska
- prof. dr hab. Jolanta Rzymowska
- prof. dr hab. Joanna Zajkowska
- dr hab. n. med. inż. Dorota Bartusik-Aebisher, prof. UR
- dr Urszula Górka
- dr n. o zdr. Mariola Janiszewska
- dr n. med. Marta Łuczyk
- dr n. med. Magdalena Skórzewska, MBA, prof. UM
- dr n. o zdr. Szymon Wyszynski

Wszystkie opublikowane rozdziały otrzymały pozytywne recenzje.

Skład i łamanie:
Monika Maciąg

Projekt okładki:
Marcin Szklarczyk

Korekta:
Ewelina Chodźko

© Copyright by Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o.

ISBN 978-83-67881-03-6

Wydawca:
Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o.
ul. Głowackiego 35/341, 20-060 Lublin
www.wydawnictwo-tygiel.pl

Spis treści

Wstęp/Przedmowa.....	7
Maciej Laskowski, Agnieszka Koperczak, Maciej Kuca Dyskopatia lędźwiowa – przegląd aktualnej wiedzy	9
Maciej Laskowski, Agnieszka Koperczak, Maciej Kuca Endoskopowe dostępy przeznosowe w chirurgii podstawy czaszki.....	19
Magdalena Iwan, Błażej Szymczuk, Izabella Ryguła, Waldemar Tykwa Czaszkogardłaki – objawy, diagnostyka, leczenie	27
Izabella Ryguła, Waldemar Tykwa, Magdalena Iwan, Błażej Szymczuk Ropień nadtwardówkowy rdzenia kręgowego – rzadkie schorzenie o niebezpiecznie wysokim ryzyku.....	38
Tatiana Henek, Kinga Krawczyk, Katarzyna Kania, Tomasz Kilian Nowe strategie w leczeniu glejaka wielopostaciowego	46
Tomasz Kilian, Katarzyna Kania, Tatiana Henek, Kinga Krawczyk HIV-encephalitis – aktualny przegląd wiedzy	53
Kinga Krawczyk, Tatiana Henek, Tomasz Kilian, Katarzyna Kania Choroby prionowe – aktualny przegląd wiedzy.....	64
Idalia Błażejczyk Guzy kąta mostowo-mózdzkowego	75
Agnieszka Koperczak, Maciej Laskowski, Maciej Kuca Diagnostyka i przegląd neurochirurgicznych metod leczenia padaczki lekoopornej.....	81
Katarzyna Kania, Tomasz Kilian, Tatiana Henek, Kinga Krawczyk Zastosowanie technik głębokiej stymulacji mózgu w terapii chorób psychicznych opornych na leczenie	91
Marta Łopyta-Mirocha, Marta Kwiatkowska Pierwotne nowotwory rdzenia kręgowego i kręgosłupa – przegląd aktualnej wiedzy	99
Waldemar Tykwa, Izabella Ryguła, Magdalena Iwan, Błażej Szymczuk Gruczolaki przysadki, guzy neuroendokrynne przysadki – przegląd literatury	114
Błażej Szymczuk, Magdalena Iwan, Izabella Ryguła, Waldemar Tykwa Urazowe uszkodzenie mózgu – objawy, diagnostyka, leczenie	129

Maciej Kuca, Maciej Laskowski, Agnieszka Koperczak Stymulacja rdzenia kręgowego (<i>Spinal Cord Stimulation, SCS</i>) – przegląd aktualnej wiedzy	140
Marcin Ciekalski, Oskar Woźniak Spektroskopia i obrazowanie funkcjonalne Magnetycznego Rezonansu Jądrowego	147
Oskar Woźniak, Marcin Ciekalski Kraniektomia Dekompresyjna	160
Indeks Autorów	173

Among the millions of nerve cells that clothe parts of the brain there runs a thread. It is the thread of time, the thread that has run through each succeeding wakeful hour of the individual.

~Wilder Penfield

Wstęp/Przedmowa

Niniejszy zbiór monograficzny jest owocem pracy członków Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Neurochirurgii, Katedry Neurochirurgii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Jako członkowie Koła Naukowego pragniemy stale poszerzać naszą wiedzę oraz zrozumienie rozległej i fascynującej dziedziny jaką jest neurochirurgia. Publikacja, którą oddajemy w Państwa ręce, zawiera wybrane zagadnienia, od neuroanatomii i neurofizjologii po nowatorskie procedury neurochirurgiczne, które zafascynowały Autorów.

W imieniu własnym oraz wszystkich Autorów dziękuję dr n. med. Wojciechowi Ślusarczykowi oraz lek. Mikołajowi Dymkowi za opiekę nad naszymi pracami, służenie dobrą radą i cennymi uwagami na każdym etapie tworzenia tej monografii.

Kieruję również podziękowania dla dr n. med. Bartłomieja Błaszczyka, lek. Piotra Paździory oraz lek. Marcina Setlaka, współpracujących z członkami koła naukowego, którzy swoją pracą oraz zaangażowaniem stanowią inspirację dla przyszłych adeptów sztuki medycznej.

Dziękujemy również prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Adamowi Rudnikowi, który zawsze służył i służy pomocą członkom koła oraz przez wiele lat umożliwił prowadzenie działalności naukowej na Klinice Neurochirurgii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Maciej Laskowski

Przewodniczący Studenckiego Koła Naukowego
przy Klinice Neurochirurgii, Katedry Neurochirurgii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
w roku akademickim 2022/2023

Dyskopatia lędźwiowa – przegląd aktualnej wiedzy

1. Wprowadzenie

Choroba zwyrodnieniowa dysku międzykręgowego jest główną przyczyną przewlekłego bólu pleców w populacji i dotyka ona w dużym stopniu ludzi młodych, aktywnych zawodowo [1]. Stwierdzono, że różne czynniki genetyczne, środowiskowe, biomechaniczne oraz zmienność anatomiczna mają związek z chorobą zwyrodnieniową dysku. Postuluje się, że przyczyna bólu ma pochodzenie dyskogenne, chociaż ostatnie badania wykazały pewien związek z sąsiednimi płytkami końcowymi kręgów i trzonami kręgów, znanymi jako zmiany typu Modic. Fizjologicznie krążek jest pozbawiony nerwów, jednak patologicznie wydzielane cytokiny wywołują odpowiedź zapalną prowadzącą do neurotyzacji chorego krążka [2].

Większość przepuklin krążka międzykręgowego dotyczy poziomów L4-L5 lub L5-S1 [3]. Choroba może objawiać się bólem pleców, stenozą kanału kręgowego, mielopatią lub radikulopatią. Zwyrodnienie krążka międzykręgowego jest jedną z głównych przyczyn zarówno niepełnosprawności u obu płci, jak i przewlekłej niestabilności dotkniętych chorobą odcinków kręgosłupa. Warunki te mają istotny wpływ na jakość życia, zwłaszcza w populacjach młodych i aktywnych zawodowo [4, 5].

Głównym celem zabiegu przepukliny krążka międzykręgowego jest złagodzenie ucisku na korzeń nerwu rdzeniowego. Kluczowe znaczenie ma wybór najlepszej procedury chirurgicznej resekcji fragmentu krążka i odbarczenia korzenia nerwu. Zakres dostępnych zabiegów jest różny i w dużej mierze zależy od preferencji chirurga [6]. W ostatnich latach nastąpił znaczny wzrost liczby zabiegów chirurgii kręgosłupa lędźwiowego, a w szczególności discektomii [7]. Niniejsza praca prezentuje anatomię dysku lędźwiowego, patogenезę powstawania przepuklin, porusza zagadnienia związane z ich diagnostyką, a także przedstawia klasyczne oraz nowe możliwości leczenia zachowawczego i operacyjnego.

2. Anatomia krążków międzykręgowych

Krążki międzykręgowe są strukturami znajdującymi się między sąsiednimi kręgami. Zbudowane są z jądra miażdżystego otoczonego pierścieniem włóknistym oraz z płytek końcowych [8]. Pierścień włóknisty tworzą przebiegające na przemian skośne włókna kolagenowe i elastynowe. Pierścień ten jest znacznie grubszy w części przedniej, cieńszy zaś w tylnej, gdzie najczęściej ulega uszkodzeniom [9]. Płytki końcowe ograniczają krążek międzykręgowy i tworzą zakotwiczenie w trzonach kręgów. Zwyrodnienie dysku

¹ maciek.lask@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

² koperczak@o2.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

³ maciej.kuca99@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

wiąże się ze zmianami we wszystkich trzech strukturach anatomicznych [10]. Krążki międzykręgowo wraz z dwoma sąsiednimi kręgami tworzą segment ruchowy kręgosłupa.

Właściwie uwodnione jądro miażdżyste zapewnia segmentowi ruchowemu elastyczność i umożliwia przenoszenie znacznych obciążeń. Generuje ono ciśnienie śródrydyskowe, które oddziela dwa kręgi, napina pierścień włóknisty i równomiernie rozkłada nacisk na dwie sąsiednie płytki końcowe [11]. Zdegenerowane jądro miażdżyste to niezorganizowana tkanka włóknista, która pod wpływem kompresji w dużej mierze utraciła zdolność wiązania wody. Dlatego ciśnienie w jądrze miażdżystym maleje oraz zmniejsza się wysokość krążka międzykręgowego.

Zdrowy pierścień włóknisty jest wysoce zorganizowaną strukturą włóknistą, w której włókna kolagenowe są napinane przez ciśnienie śródrydyskowe poprzez dwa mechanizmy: bezpośredni nacisk promieniowy z jądra miażdżystego i rozciąganie z rozdzielania dwóch płytek końcowych [12]. Pierścień włóknisty zwyrodnieniowego krążka międzykręgowego wybrzusza się i wygina do wewnątrz i na zewnątrz w wyniku utraty ciśnienia śródrydyskowego [13]. Zdrowy dysk jest pozbawiony nerwów i naczyń, ale patologiczne szlaki unerwienia bólu są generowane przez stymulację szlaków zapalnych wydzielanymi cytokinami, co prowadzi do odpowiedzi zapalnej prowadzącej do neurotyzacji chorego dysku [14].

3. Proces zwyrodnieniowy krążków międzykręgowych

Choroba zwyrodnieniowa dysku jest wynikiem złożonej interakcji czynników strukturalnych, genetycznych, środowiskowych, urazów oraz starzenia. Po urodzeniu ludzki krążek ma pewne zaopatrzenie w naczynia krwionośne zarówno w końcowych płytkach chrząstki, jak i w pierścieniu włóknistym, jednak naczynia te szybko cofają się, pozostawiając krążek z niewielkim bezpośrednim dopływem krwi u zdrowej osoby dorosłej. Wraz z wiekiem następuje utrata wody z macierzy, a także zmienia się i zmniejsza zawartość proteoglikanów. Krążek, zwłaszcza jądro, staje się mniej galaretowaty i bardziej włóknisty, co ostatecznie prowadzi do powstawania pęknięć i szczelin [15].

Zwyrodnienie nieurazowe zaczyna się od stopniowego zmniejszania się zapasów składników odżywczych krążka i zmian w składzie macierzy pozakomórkowej w ramach procesu starzenia. Z biegiem czasu takie zmiany prowadzą do tego, że dysk jest mniej zdolny do utrzymania swojej funkcji rozkładu obciążenia i transportu składników odżywczych. Z powodu tych zmian następuje obniżenie pH i stężenia tlenu oraz dochodzi do zwapnienia płytek końcowych, co dodatkowo utrudnia przepływ składników odżywczych, prowadząc do dalszej dysfunkcji dysku. Ostatecznie nagromadzenie mikrourazów oraz intensywnych obciążeń w czasie prowadzi do pęknięcia pierścienia włóknistego i uszkodzenie jądra miażdżystego [16].

4. Objawy kliniczne

Główne oznaki i objawy przepukliny dysku lędźwiowego obejmują ból korzeniowy oraz zaburzenia czucia w obrębie poszczególnych dermatomów [17]. Rozległość zajętych dermatomów różni się w zależności od stopnia przepukliny, a także jej typu [18]. Dokładny wywiad i badanie fizykalne są niezbędne w ocenie pacjenta z podejrzeniem przepukliny dysku lędźwiowego. Badanie fizykalne powinno obejmować pełną ocenę neurologiczną oraz testy napięcia korzeni nerwu kulszowego lub udowego, w tym testy

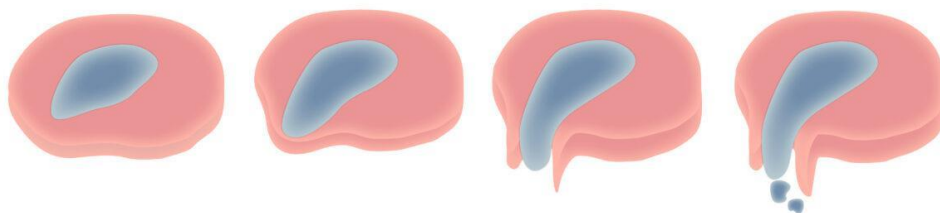
Lasègue’a, Braggarda, Mendla-Bechterewa i Fajersztajna [19]. Reasumując, główne objawy przepukliny dysku lędźwiowego obejmują:

- ból korzeniowy;
- ból dolnej części pleców;
- zaburzenia czucia obejmujące unerwienie korzeni nerwów lędźwiowo-krzyżowych;
- ograniczone zgięcie tułowia;
- zaostrzenie bólu podczas wysiłku, kaszlu i kichania;
- ból nasilający się w pozycji siedzącej (nacisk wywierany wtedy na korzeń nerwowy wzrasta o około 40%) [20].

5. Diagnostyka oraz cechy radiologiczne

Aktualnie rezonans magnetyczny (MRI) jest złotym standardem w ocenie krążka międzykręgowego i jego interakcji z tkankami miękkimi oraz strukturami nerwowymi [21]. Według literatury „przepuklina dysku” jest najlepszym ogólnym terminem określającym przemieszczenie materiału dysku. Termin ten jest odpowiedni do określenia ogólnej kategorii diagnostycznej w odniesieniu do konkretnego dysku [22]. Aby zostać uznanym za „przepuklinę”, materiał dysku musi zostać przemieszczony z jego fizjologicznego położenia, a nie po prostu reprezentować nabyty wzrost poza fizjologicznymi krawędziami jak ma to miejsce, gdy tkanka łączna rozwija się w szczelinach między osteofitami lub gdy tkanka pierścieniowa jest przemieszczona za jednym kręgiem jako adaptacja do podwichnięcia. Dlatego przepuklina może wystąpić tylko w połączeniu z przerwaniem normalnego pierścienia lub, jak w przypadku przepukliny międzykręgowej (węzeł Schmorla), ubytkiem płytki końcowej trzonu kręgu [23].

Ze względu na etap choroby zwyrodnieniowej dysku międzykręgowego, stopień uwypuklenia przepuklinę dzielimy na 3 stopnie (przedstawione na rysunku 1).

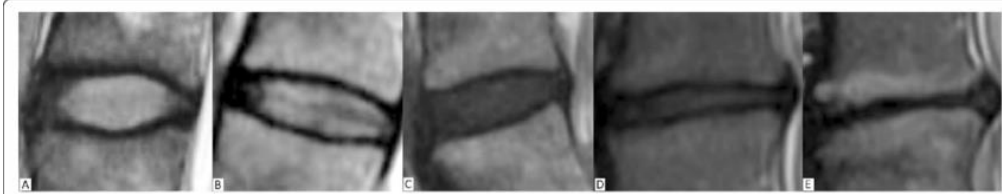


Rysunek 1. Kolejność powstawania zmian zwyrodnieniowych w dysku międzykręgowym w kolejności od lewej strony: degeneracja krążka międzykręgowego, protruzja, ekstruzja, sekwestracja [24]

Protruzja to stan kliniczny, gdzie zmiany wychodzą poza zewnętrzny obrys dysku, nie dochodzi jednak do przerwania ciągłości pierścienia włóknistego. W ekstruzji dochodzi do przerwania pierścienia włóknistego. Sekwestracja to końcowy etap schorzenia, w którym następuje rozerwanie jądra miazdżystego. Może ona spowodować ucisk struktur leżących za krążkiem międzykręgowym, czyli korzeni nerwowych lub rdzenia kręgowego [25].

Zwyrodnienie dysku można najlepiej ocenić na podstawie obrazów T2-zależnych. System klasyfikacji Pfirrmanna jest najbardziej znaną klasyfikacją zwyrodnienia krążka międzykręgowego i jest stosowany zarówno w badaniach klinicznych, jak i badawczych [26]. Poniżej przytoczona została klasyfikacja Pfirrmanna (rys. 2):

- **Grade I:** dysk jest jednorodny z jasnym hiperintensywnym sygnałem i prawidłową wysokością dysku;
- **Grade II:** dysk jest niejednorodny, ale zachowuje hiperintensywny sygnał, jądro i pierścień są wyraźnie zróżnicowane i może być obecny szary poziomy pasek, wysokość dysku jest prawidłowa;
- **Grade III:** dysk jest niejednorodny, granica między jądrem a pierścieniem jest zatarta, wysokość dysku jest prawidłowa lub nieznacznie zmniejszona;
- **Grade IV:** dysk jest niejednorodny z hipointensywnym sygnałem, nie ma już rozróżnienia między jądrem a pierścieniem, wysokość dysku jest nieznacznie lub umiarkowanie zmniejszona;
- **Grade V:** dysk jest niejednorodny z hipointensywnym sygnałem, brak widocznej granicy między jądrem a pierścieniem [27].



Rysunek 2. Klasyfikacja Pfirrmanna, Obrazy MRI w płaszczyźnie strzałkowej, T2-zależne dla każdego stopnia klasyfikacji Pfirrmanna w kolejności od lewej: Grade I, Grade II, Grade III, Grade IV, Grade V [28]

W wynikach wielu badań MRI kręgosłupa obserwowane są również często zmiany typu Modic. Są to zmiany sygnału rezonansu magnetycznego MRI w trzonach kręgowych, a dokładniej w pobliżu ich płytek granicznych. W zależności od etapu zmian przyjmuje się trzystopniową klasyfikację Modic (MC) od 1 do 3. Przypuszcza się, że reprezentują one początkowe zapalenie (MC-1), które ostatecznie prowadzi do zwyrodnienia tkanki tłuszczowej (MC-2), a następnie zwapnienia w płycie końcowej i trzonie kręgowym (MC-3), co w ostateczności staje się przyczyną dolegliwości bólowych. Zmiany typu Modic 1 oznaczają obrzęk trzonów kręgowych, który jest wywołany zapaleniem. Zmiany te nie są przyczyną dolegliwości bólowych, lecz często towarzyszą zmianom degeneracyjnym krążków międzykręgowych. Zmiany typu Modic 2 występują w przypadku dłuższej trwających zmian degeneracyjnych krążków międzykręgowych. Zmiany typu Modic 3 oznaczają stwardnienie blaszek granicznych trzonów kręgowych, czyli ich sklerotyzację. W praktyce oznacza to, iż trwający proces zwyrodnieniowy trwał dość długo i spowodował nieodwracalną, strukturalną przebudowę trzonów [29].

6. Leczenie

Leczenie dyskopatii lędźwiowej obejmuje zarówno postępowanie zachowawcze, jak i interwencję chirurgiczną [30]. Leczenie nieoperacyjne jest często leczeniem pierwszego wyboru u pacjentów z przepukliną dysku lędźwiowego. Ma na celu przede wszystkim zmniejszenie bólu za pomocą leków, fizjoterapii czy zewnątrzoponowych zastrzyków sterydowych [18]. NLPZ odgrywają główną rolę w zwalczaniu bólu w przypadku przepukliny krążka międzykręgowego, chociaż w stanach silnego bólu przydatne może być krótkotrwałe stosowanie opioidów [31].

Interwencja chirurgiczna dotyczy pacjentów z definitywnie rozpoznaną przepukliną krążka międzykręgowego, u których nie następuje poprawa po okresie leczenia zacho-

wawczego [32]. Opisano różne techniki operacyjne przepukliny dysku, w tym discektomię otwartą, mikrodiscektomię i przeszkońną endoskopową discektomię lędźwiową [18].

Discektomia klasyczna (otwarta) jest przeprowadzana w znieczuleniu ogólnym. Ułożenie pacjenta w pozycji leżącej na brzuchu z poduszką umiejscowioną pod jego klatką piersiową umożliwia zgięcie bioder, a tym samym zwiększenie odległości między-laminarnej. Lokalizacja odpowiedniego dysku jest ustalana z pomocą kontroli fluoroskopowej, a następnie w uprzednio oznaczonym obszarze wykonane zostaje nacięcie o długości 3-4 cm. Za pomocą elektrokoagulacji przygotowuje się struktury przykręgosłupowe, a następnie kontynuuje preparację specjalnym tępo zakończonym narzędziem. Po odpowiednim uwidocznieniu powierzchni krążka międzykręgowego usuwa się jądro miażdżyste bądź jego fragment, a następnie przepłukuje przestrzeń międzykręgową solą fizjologiczną w celu uwidocznienia pominiętych fragmentów przepukliny. Nacięcie pooperacyjne zaopatruje się w sposób ustalany przez operatora, przemywa solą fizjologiczną, a następnie zabezpiecza opatrunkiem [33].

Pomimo wysokiego odsetka udanych operacji klasyczną discektomię charakteryzuje wysokie ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych, takich jak krwawienia nad- i podtwardówkowe, odnerwienie mięśni przykręgosłupowych, przepukliny oponowe czy częste występowanie zakażeń i ropni [18]. Wysoka inwazyjność tej metody przyczynia się również do wydłużenia okresu rekonwalescencji oraz zwiększenia dolegliwości bólowych w czasie jej trwania, co przemawia za coraz powszechniejszym stosowaniem innych, mniej inwazyjnych metod discektomii [34].

Mikrodiscektomia, podobnie jak discektomia otwarta, jest wykonywana w pozycji leżącej na brzuchu z wykorzystaniem znieczulenia ogólnego bądź podpajęczynówkowego (rzadziej). Lokalizacja nacięcia również zostaje ustalona za pomocą kontroli fluoroskopowej. Samo nacięcie natomiast jest krótsze – wynosi bowiem od 1,5 do 2,0 cm [33]. Kanał roboczy tworzy się za pomocą rozwieraczy, a następnie za pomocą mikroskopu śródoperacyjnego uwidacznia odpowiednie struktury i usuwa przepuklinę. Dokładny sposób ustalenia miejsca cięcia pozwala na zmniejszenie inwazyjności zabiegu, a tym samym obniżenie odsetka powikłań pooperacyjnych [35].

Zabieg rozpoczyna się od nacięcia w linii środkowej od górnej granicy wyrostka kolczystego górnego do dolnej granicy wyrostka kolczystego. Następnie tkanka podskórna jest preparowana i uwidacznia się powięź lędźwiowo-grzbietową. Powięź jest następnie przecinana nożem do elektrokoagulacji, aby utworzyć płaszczyznę do rozwarstwienia podokostnowego. Wyrostki kolczyste i nasady odpowiednich kręgów są oddzielane od mięśni przykolcowych. Górne i dolne nasady łuków oraz środkowa strona wyrostka stawowego odsłaniane są za pomocą retraktora Williamsa. Za pomocą odgryzaka kostnego Kerrisona usuwana jest tkanka kostna z części przyśrodkowej dolnej oraz górnej nasady łuku kręgu oraz wyrostków stawowych. Pomaga to w uwidocznieniu pola operacyjnego.

Więzadło żółte jest nacinane wzdłuż jego przyśrodkowej granicy. Za pomocą odgryzaka kostnego Kerrisona usuwa się więzadło i przyśrodkową część wyrostka stawowego, uważając jednocześnie, aby ominąć korzeń nerwu. Po wypreparowaniu i usunięciu więzadła żółtego wycinana jest tkanka tłuszczowa zewnątrzoponowa. Po zlokalizowaniu żył zewnątrzoponowych są one preparowane oraz koagulowane. Do wypreparowania tkanki tłuszczowej zewnątrzoponowej stosuje się dysektor Penfielda. Procedury te umożliwiają lepszy wgląd w pole operacyjne i uwidocznienie dysku międzykręgowego

oraz korzenia nerwu rdzeniowego. Fragmentów dysku chwywane są za pomocą tępego haczyka preparacyjnego, a następnie są usuwane za pomocą kleszczyków Williamsa. Jeśli fragment dysku jest uwięziony pod tylnym więzadłem podłużnym, więzadło jest przecinane w sposób krzyżowy, a po czym dysk jest usuwany.

W celu bezpiecznego usunięcia jądra miażdżystego po wejściu do przestrzeni międzykręgowej, stosuje się różne narzędzia przysadowe. W celu upewnienia się, że nie pozostały nieusunięte fragmenty dysku, przeprowadza się dokładne oględziny pola operacyjnego, używając tępego haka lub dysektora Woodsona-Adsona. Jeśli otwór korzenia nerwu nie jest wystarczająco duży, wykonuje się foraminotomię za pomocą odgryzaka kostnego Kerrisona.

Po starannej dekompresji i eksploracji stosuje się kauteryzację bipolarną celem uzyskania pełnej hemostazy. Nacięcia zamyka się szwami wchłanialnymi w powięzi lędźwiowo-grzbietowej i tkance podskórnej po obfitym przepłukaniu miejsca operowanego solą fizjologiczną. Do zbliżenia brzegów skóry stosuje się szwy niewchłanialne [36, 37].

Discektomia endoskopowa jest zabiegiem małoinwazyjnym, w większości przypadków przeprowadzanym w znieczuleniu miejscowym. Przepuklina odcinka lędźwiowego kręgosłupa jest operowana w bocznym ułożeniu pacjenta w celu umożliwienia odpowiedniego dostępu chirurgicznego do drażnionych struktur nerwowych. Dwa najczęściej wykorzystywane dostępne obejmuje TELD (ang. *Transforaminal Endoscopic Lumbar Discectomy*) – dostęp przez otwory międzykręgowe kręgosłupa lędźwiowego oraz dostęp międzylaminarny [18].

Endoskop oraz narzędzia chirurgiczne są wprowadzane przez małe, pięciomilimetrowe nacięcia, a obraz uzyskany za jego pomocą umożliwia uwidocznienie uciśniętego korzenia nerwowego. Pod kontrolą fluoroskopii oraz toru wizyjnego usuwa się z kanału kręgowego jądro miażdżyste, a następnie kontroluje czy otoczenie uprzednio uciśniętego korzenia gwarantuje jego bezkonfliktowe ułożenie. Po wykonaniu procedury narzędzia chirurgiczne są usuwane, a rany pooperacyjne zaopatrywane szwami i zabezpieczane opatrunkiem [31]. Średni czas trwania zabiegu wynosi od 30 do 40 minut. Zasadniczą zaletą metody endoskopowej nad discektomią otwartą jest redukcja inwazyjności zabiegu, a co za tym idzie obniżenie ryzyka powikłań pooperacyjnych, infekcji oraz skrócony czas rekonwalescencji. Ponadto mniejsza traumatyzacja tkanek okołokręgosłupowych zapobiega powstawaniu blizn oraz zrostów, mogących w przyszłości skutkować ponownym podrażnieniem struktur nerwowych, a tym samym nawrotu dolegliwości bólowych [38].

Wewnątrzkrążkowa terapia elektrotermiczna (IDET) wykorzystuje elastyczny cewnik z elementem termicznym, który umieszczany jest między pierścieniem włóknistym a jądrem miażdżystym. Za pomocą cewnika wyposażonego w termorezystywną cewkę grzewczą o kontrolowanej temperaturze, ciepło jest doprowadzane do pierścienia włóknistego. Zabieg ma na celu pobudzenie procesu gojenia, obkurczenie struktury kolagenu i koagulację włókien nerwowych [39]. Zabieg wykonywany jest w znieczuleniu miejscowym. Wykorzystywany jest tylnoboczny dostęp do krążka międzykręgowego. Cewnik wprowadza się tak, aby ułożył się wzdłuż wewnętrznego brzegu pierścienia włóknistego. Elektroda termiczna umiejscawiana jest naprzeciwko tylnego brzegu pierścienia. Stopniowo zwiększa się temperaturę elektrody do 90°C, utrzymuje ją przez 4-6 min skierowaną w strukturę pierścienia krążka międzykręgowego [40].

Wskazaniem do wykorzystania IDET jest przewlekły ból dyskogenny okolicy lędźwiowej lub ból o większym nasileniu w okolicy lędźwiowej niż w kończynie dolnej, bez zespołu korzeniowego, nieustępujący po leczeniu zachowawczym. Przeciwwskazaniem do tego zabiegu są przepukliny krążków międzykręgowych z uciskiem korzeni nerwowych, infekcja lub stan zapalny krążków, krwawienia i zaawansowane zwyrodnienie krążka międzykręgowego z obniżeniem jego wysokości większym niż 50% [41].

Przezskańna laserowa dekompresja dysku (PLDD) to metoda, która wykorzystując laser, powoduje spadek ciśnienia wewnątrzdiskowego. Na początku lat 80. pojawiła się koncepcja zastosowania laseroterapii w leczeniu dyskopatii lędźwiowej. Choy i współpracownicy, po szeregu eksperymentów *in vitro*, przeprowadzili pierwszą na świecie PLDD w lutym 1986 roku [42].

Krążek międzykręgowy jest uważany za zamknięty układ hydrauliczny, co stanowi podstawę zasady leczenia przy pomocy PLDD. Wzmożone ciśnienie śródkrążkowe wypycha jądro miażdżyste przez pierścień włóknisty i więzadło podłużne tylne, co doprowadza do kompresji i niedokrwienia korzeni nerwowych. Spadek ciśnienia wewnątrz dysku powoduje, że materiał przepukliny dysku przesuwa się do części centralnej dysku, zmniejszając nacisk na korzenie nerwowe, a co za tym idzie powoduje ból korzeniowy. PLDD, wykorzystując energię lasera, powoduje odparowanie wody w jądrze miażdżystym i spadek ciśnienia w dysku [43]. Technika polega na wprowadzeniu igły do jądra miażdżystego i przez nią dostarczaniu energii. W znieczuleniu miejscowym igła jest wprowadzana do krążka międzykręgowego. Oprócz odparowania wody, wzrost temperatury powoduje również denaturację białek. W rezultacie jądro miażdżyste ulega zmianom strukturalnym, które trwale obniża ciśnienie śróddyskowe [44].

Terapia iniekcyjna kręgosłupa stanowi rozwiązanie pośrednie między klasyczną farmakoterapią a leczeniem chirurgicznym. Stosowane są różne formy terapii iniekcyjnej. Sterydowe iniekcje epiduralne i transforaminalne powodują zniesienie dolegliwości u pacjentów w ostrej fazie rwy kulszowej, umożliwiając wdrożenie fizjoterapii. Wykonywane są również blokady stawów międzykręgowych i krzyżowo-biodrowych [45]. Kolejnym sposobem leczenia bólu spowodowanego przez chorobę krążka międzykręgowego i ucisk korzeni nerwowych przez przepuklinę krążka międzykręgowego jest śróddyskowa chemionukleoliza tlenowo-ozonowa (O₂-O₃). W praktyce klinicznej najczęściej wstrzykuje się dodyskowo mieszaninę O₂-O₃, a następnie sterydu i środka miejscowo znieczulającego do przestrzeni okołokorzeniowej w celu zwiększenia efektu przeciwzapalnego i przeciwbólowego. Chorzy bez osłabienia ruchowego otrzymują leczenie przeciwbólowe, natomiast osoby z ostrym porażeniem spowodowanym uciskiem na korzenie nerwowe poddawane są zabiegowi chirurgicznemu po 24-48 godzinach od wystąpienia deficytu neurologicznego [46].

7. Wnioski/Podsumowanie

Dyskopatia lędźwiowa jest szeroko rozpowszechnioną jednostką chorobową, która poprzez objawy neurologiczne, takie jak rwa kulszowa, zaburzenia czucia w kończynach czy osłabienie siły kończyn, znacząco wpływa na jakość życia pacjentów cierpiących na to schorzenie. Leczenie zachowawcze wykorzystujące farmakoterapię, fizjoterapię, ćwiczenia, zewnątrzoponowe zastrzyki sterydowe i ewentualnie alternatywne metody leczenia często są leczeniem pierwszego rzutu u większości pacjentów z przepukliną

dysku lędźwiowego. Aktualnie leczenie operacyjne pozostaje złotym standardem, przy czym minimalnie inwazyjne techniki mikrodiscektomii endoskopowej wykazują lepsze wyniki pod względem pooperacyjnych dolegliwości bólowych i czasu rehabilitacji pooperacyjnej w porównaniu z klasycznymi technikami discektomii.

Literatura

1. Vos T.P., Flaxman A.D.P., Naghavi M.P., Lozano R.P., Michaud C.M.D., Ezzati M.P., Shibuya K.P., Salomon J.A.P., Abdalla S.M., Aboyans V.P., *Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*, *Lancet*, 380, 2012, s. 2163-2196.
2. Simon J., McAuliffe M., Shamim F., Vuong N., Tahaei A., *Discogenic low back pain*, *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.*, 25, 2014, s. 305-317.
3. Buser Z., Tekmyster G., Licari H., Lantz J.M., Wang J.C., *Team Approach: Management of an Acute L4-L5 Disc Herniation*, *JBJS Reviews*, 12, 9(10), 2021.
4. Hall J.A., Konstantinou K., Lewis M., Oppong R., Ogollah R., Jowett S., *Systematic Review of Decision Analytic Modelling in Economic Evaluations of Low Back Pain and Sciatica*, *Appl Health Econ Health Policy*, 17(4), 2019, s. 467-491.
5. Kanayama M., Togawa D., Takahashi C., Terai T., Hashimoto T., *Cross-sectional magnetic resonance imaging study of lumbar disc degeneration in 200 healthy individuals*, *J Neurosurg Spine*, 11(4), 2009, s. 501-507.
6. Alvarado A.M., Kalfas H., Arnold P.M., *8-Disc Herniation (Primary, Recurrent, Residual)*, *Revision Lumbar Spine Surgery*, 2022, s. 63-72.
7. Grotle M., Småstuen M.C., Fjeld O., Grøvle L., Helgeland J., Storheim K., Solberg T.K., Zwart J.A., *Lumbar spine surgery across 15 years: trends, complications and reoperations in a longitudinal observational study from Norway*, *BMJ Open.*, 1, 9(8), 2019.
8. Bogduk N., *Functional anatomy of the spine*, *Handb Clin Neurol.*, 136, 2016, s. 675-88.
9. Waxenbaum J.A., Reddy V., Futterman B., *Anatomy, Back, Intervertebral Discs*, *StatPearls*, 2022.
10. Adams M.A., Roughley P.J., *What is intervertebral disc degeneration, and what causes it?*, *Spine*, 31 (18), 2006, s. 2151-2161.
11. Inoue N., Espinoza Oriás A.A., *Biomechanics of intervertebral disk degeneration*, *Orthop Clin North Am*, 42 (4), 2011, s. 487-499s.
12. Iatridis J.C., Nicoll S.B., Michalek A.J., Walter B.A., Gupta M.S., *Role of biomechanics in intervertebral disc degeneration and regenerative therapies: what needs repairing in the disc and what are promising biomaterials for its repair?*, *Spine J*, 13 (3), 2013, s. 243-262.
13. Desmoulin G.T., Pradhan V., Milner T.E., *Mechanical Aspects of Intervertebral Disc Injury and Implications on Biomechanics*, *Spine*, 45 (8), 2020, s. 457-464.
14. Simon J., McAuliffe M., Shamim F., Vuong N., Tahaei A., *Discogenic low back pain*, *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.*, 25, 2014, s. 305-317.
15. Roberts S., Evans H., Trivedi J., Menage J., *Histology and pathology of the human intervertebral disc*, *J Bone Joint Surg Am.*, 2, 2006, s. 10-4.
16. Guo J., Yan H., Xie Y., *A lumbar disc degeneration model established through an external compressive device for the study of microcirculation changes in bony endplates*, *Heliyon*, 9(5), 2023.
17. Urquhart D.M., Zheng Y., Cheng A.C., Rosenfeld J.V., Chan P., Liew S., Hussain S.M., Cicuttini F.M., *Could low grade bacterial infection contribute to low back pain? A systematic review*, *BMC Med*, 13, 2015, s. 13.
18. Amin R.M., Andrade N.S., Neuman B.J., *Lumbar disc herniation*, *Curr Rev Musculoskelet Med.*, 10(4), 2017, s. 507-516.

19. Gadjradj P.S., Arts M.P., van Tulder M.W., Rietdijk W.J.R., Peul W.C., Harhangi B.S., *Management of symptomatic lumbar disk herniation: an international perspective*, Spine 42(23), 2017, s. 1826-1834.
20. Al Qaraghli M.I., De Jesus O., *Lumbar Disc Herniation*, StatPearls, 2023.
21. Li Y., Fredrickson V., Resnick D.K., *How should we grade lumbar disc herniation and nerve root compression? A systematic review*, Clin Orthop Relat Res., 473(6), 2015, s. 1896-902.
22. Fardon D.F., Williams A.L., Dohring E.J., Murtagh F.R., Gabriel Rothman S.L., Sze G.K., *Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology*, Spine J., 1, 14(11), 2014, s. 2525-45.
23. Fardon D.F., Milette P.C., *Combined Task Forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. Nomenclature and classification of lumbar disc pathology. Recommendations of the Combined task Forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology*, Spine, 26(5), 2001, s. 93-113.
24. <https://app.lecturio.com/#/article/3872?return=%23%2Fwelcome%3Ffv%3D1> [data dostępu: 08.08.2023].
25. Ma X.L., *A new pathological classification of lumbar disc protrusion and its clinical significance*, Orthop Surg., 7(1), 2015, s. 1-12.
26. Urrutia J., Besa P., Campos M., *The Pfirrmann classification of lumbar intervertebral disc degeneration: an independent inter- and intra-observer agreement assessment*, Eur Spine J., 25(9), 2016, s. 2728-2733.
27. Griffith J.F., Wang Y.X., Antonio G.E., *Modified Pfirrmann grading system for lumbar intervertebral disc degeneration*, Spine, 32 (24), 2007, s. 708-12.
28. Abdalkader M., Guermazi A., Engebretsen L., *MRI-detected spinal disc degenerative changes in athletes participating in the Rio de Janeiro 2016 Summer Olympics games*, BMC Musculoskelet Disord., 21(1), 2020.
29. Dudli S., Fields A.J., Samartzis D., Karppinen J., Lotz J.C., *Pathobiology of Modic changes*, Eur Spine Journal, 25(11), 2016, s. 3723-3734.
30. Schoenfeld A.J., Weiner B.K., *Treatment of lumbar disc herniation: Evidence-based practice*, Int J Gen Med., 21(3), 2010, s. 209-14.
31. Herkowitz H.N., Garfin S.R., Eismont F.J., Bell G.R., Balderston R.A., *Lumbar disk herniations*, Rothman-Simeone The Spine, 2011.
32. Chen B.L., Guo J.B., Zhang H.W., *Surgical versus non-operative treatment for lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis*, Clin Rehabil., 32(2), 2018, s. 146-160.
33. Butler A.J., Munakomi S., Donnally III C.J., *Discectomy*, StatPearls, 2023.
34. Pang J.Y., Tan F., Chen W.W., Li C.H., Dou S.P., Guo J.R., Zhao L.Y., *Comparison of microendoscopic discectomy and open discectomy for single-segment lumbar disc herniation*, World J Clin Cases, 2020, 8(14), s. 2942-2949.
35. Devkota Upendra P. et al., *Minimally invasive open lumbar discectomy: An alternative to microlumbar discectomy*, Kathmandu University Medical Journal, 7(27), 2009, s. 204-8.
36. Greenberg M.S., *Handbook of Neurosurgery. Ninth ed.*, Thieme, 121, 2019, s. 1395-1396.
37. Dowling T.J., Munakomi S., Dowling T.J., *Microdiscectomy. [Updated 2023 Feb 12].*, StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
38. Klocek K., Kostecki B., Hajduk A., Mrozek Ł., Jurek A., Zwolski M., Szumlas Z., *Treatment of lumbar intervertebral disc herniation – a review of the latest therapeutic methods*, Journal of Education, Health and Sport, 25(1), 2023, s. 16-26.
39. Derby R., Baker R.M., Lee C.H., Anderson P.A., *Evidence-informed management of chronic low back pain with intradiscal electrothermal therapy*, Spine J., 8(1), 2008, s. 80-95.

40. Styczyński T., Gasik R., Pyskło B., *Przydatność niektórych metod małoinwazyjnych w zwalczaniu objawów choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa*, Reumatologia, 2011, 49(1), s. 62-65.
41. Eckel T.S., Ortiz A.O., *Intradiscal electrothermal therapy in the treatment of discogenic low back pain*, Tech Vasc Interv Radiol., 5(4), 2002, s. 217-22.
42. Choy D.S.J., Michelsen J., Getrajdman D., *Percutaneous laser disc decompression: an update: spring 1992*, J Clin Laser Med Surg, 10, 1992, s. 177-84 .
43. Schenk B., Brouwer P.A., Peul W.C., van Buchem M.A., *Percutaneous laser disk decompression: a review of the literature*, AJNR Am J Neuroradiol., 27(1), 2006, s. 232-235.
44. Brouwer P.A., Peul W.C., Brand R., Arts M.P., Koes B.W., van den Berg A.A., van Buchem M.A., *Effectiveness of percutaneous laser disc decompression versus conventional open discectomy in the treatment of lumbar disc herniation; design of a prospective randomized controlled trial*, BMC Musculoskelet Disord., 13(10), s. 49.
45. <https://neurochirurg.opole.pl/terapia-iniekcyjna-kręgosłupa/> [data dostępu: 08.08.2023].
46. Dall'Olio M., Princiotta C., Cirillo L., *Oxygen-ozone therapy for herniated lumbar disc in patients with subacute partial motor weakness due to nerve root compression*, Interv Neuroradiol., 20(5), 2014, s. 547-554.

Dyskopatia lędźwiowa – przegląd aktualnej wiedzy

Streszczenie

Przepuklina dysku lędźwiowego jest główną przyczyną przewlekłego bólu pleców w światowej populacji. Krążek międzykręgowy składa się z jądra miazdżystego, pierścienia włóknistego i przylegających chrząstkowych płytek końcowych. Stwierdzono, że różne czynniki genetyczne, środowiskowe, biomechanika oraz osobnicza zmienność anatomiczna mają związek z chorobą zwyrodnieniową dysku. Przepuklina dysku lędźwiowego może powodować ucisk jednego lub więcej korzeni nerwowych, co prowadzi do podrażnienia korzeni nerwowych, tzw. radikulopatii, często występującej z deficytem sensomotorycznym. Leczenie zachowawcze obejmuje stosowanie leków przeciwbólowych, przeciwzapalnych, kortykosteroidów lub fizjoterapię. Jeśli występuje korelacja kliniczno-radiologiczna oraz utrzymują się objawy neurologiczne po okresie leczenia zachowawczego, pacjent kierowany jest do leczenia operacyjnego. Opisano różne techniki operacyjne przepukliny dysku, w tym dyscektomię otwartą, mikrodiscektomię i przeszskórną endoskopową dyscektomię lędźwiową. Niniejsza praca prezentuje anatomię dysku lędźwiowego, patogenezę powstawania przepuklin, porusza zagadnienia związane z ich diagnostyką oraz przedstawia możliwości leczenia zachowawczego i operacyjnego.

Słowa kluczowe: przepuklina krążka międzykręgowego, dyskopatia, discektomia

Lumbar discopathy – a review of current knowledge

Abstract

Lumbar disc herniation is the leading cause of chronic back pain in the world's population. The intervertebral disc consists of a nucleus pulposus, annulus fibrosus and adjacent cartilage end plates. Various genetic, environmental, biomechanical and individual anatomical variations have been implicated in degenerative disc disease. A lumbar disc herniation can cause compression of one or more nerve roots, leading to irritation of the nerve roots, known as radiculopathy, often occurring with sensorimotor deficit. Conservative treatment includes the use of analgesics, anti-inflammatory drugs, corticosteroids or physiotherapy. If there is a clinical-radiological correlation and neurological symptoms persist after a period of conservative treatment, the patient is referred for surgical treatment. Various surgical techniques for disc herniation have been described, including open discectomy, microdiscectomy, and percutaneous endoscopic lumbar discectomy. This paper presents the anatomy of the lumbar disc, the pathogenesis of hernia formation, discusses issues related to their diagnosis and presents the possibilities of conservative and surgical treatment.

Keywords: disc herniation, discopathy, discectomy

Endoskopowe dostępy przynosowe w chirurgii podstawy czaszki

1. Wprowadzenie

Rozwój techniki i doświadczenia zarówno neurochirurgicznego, jak i otolaryngologicznego umożliwiły w ostatniej dekadzie zastosowanie endoskopii w chirurgii podstawy czaszki. Technika ta umożliwia minimalnie inwazyjny dostęp do prawie całej podstawy czaszki, w przeciwieństwie do operacji otwartych, które pomimo szerokiego wglądu w pole operacyjne, często wymagają stosowania trakcji na tkankę mózgową, co stanowi ryzyko powikłań, takich jak napady pooperacyjne, obliteracja zatok czy niekorzystne dla pacjentów efekty kosmetyczne.

Przeznosowa chirurgia znacznie ewoluowała od czasu jej pionierskiego zastosowania w chirurgii przysadki i zatok przynosowych. W ostatniej dekadzie dokładnie poznano anatomię chirurgiczną tej okolicy, z czym wiązało się wytyczenie korytarzy wiodących do określonych okolic podstawy czaszki. Opracowano również metody szczelnego zamykania ubytków pooperacyjnych mogących być przyczyną wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego. Endoskopowa chirurgia podstawy czaszki wiąże się z szeregiem specjalnych wyzwań technologicznych, w tym z ograniczoną przestrzenią roboczą, trudnością z identyfikacją struktur nerwowo-naczyniowych oraz wodoszczelną rekonstrukcją opony twardej i podstawy czaszki, z których wszystkie muszą być przeprowadzane przez mały kanał roboczy [1].

Celem pracy jest zaprezentowanie najczęściej stosowanych dostępów przynosowych wykorzystywanych w chirurgii podstawy czaszki oraz usystematyzowanie patologii mogących być skutecznie leczonych poprzez zastosowanie endoskopii.

2. Dostęp przez guzek siodła tureckiego i planum sphenoidale (*transsellar/transplanum approach*)

W chirurgii patologii okolicy siodła tureckiego istnieją dwa dostępy chirurgiczne: dojsście przezczaszkowe oraz dojsście endoskopowe przynosowe, należące do rozszerzonych dostępów podstawy czaszki. Dostęp przez guzek siodła tureckiego i planum sphenoidale jest stosowany w leczeniu gruczolaków przysadki, czaszko gardłaków oraz oponiaków. Wymaga on dokładnego zrozumienia stosunków anatomicznych między zatoką klinową, nerwem wzrokowym oraz tętnicą szyjną. Możliwe jest utworzenie dostępu uwidaczniającego przestrzeń od guzka siodła tureckiego do jego dna i bocznie do przyśrodkowej ściany zatoki jamistej, zachowując jednocześnie oponę siodła [2].

¹ maciek.lask@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

² koperczak@o2.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

³ maciej.kuca99@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

Dostęp ten wymaga wytworzenia szerokiego korytarza w obrębie struktur nosa, prowadzącego do podstawy czaszki [2]. Małżowina nosowa środkowa wraz z górną i tylnymi komórkami sitowymi usuwane są po stronie dojścia. Usuwa się również część przegrody nosowej i lemiesz. Boczne granice otwarcia tylnogórnej ściany zatoki klinowej wyznacza wyniosłość tętnic szyjnych i nerwów wzrokowych oraz obrębie zatok jamistych. Następnie usuwa się planum sphenoidale na długości 1,5-2 cm. Oponę nacina się pomiędzy zachyłkami wzrokowo-szyjnymi poniżej i powyżej zatoki międzyjamistej. Zatoka zostaje skoagulowana i przecięta, pozwalając na wgląd w przestrzeń nadsiodłową, co umożliwia uwidocznienie zbiornika blaszki krańcowej oraz przedni brzeg skrzyżowania wzrokowego i nerwy wzrokowe. Literatura wyodrębnia tu cztery przedziały anatomiczne: nadsiodłowy, podsiodłowy i zasiodłowy oraz wewnątrzkomorowy [3]. Najpopularniejszym płatem unaczynionym stosowanym w rekonstrukcji jest płat przegrody nosowej [4].

3. Dostęp przestokowy (*Transclival approach*)

Patologię stoku, jak również zmiany wewnątrzoponowe tylnego dołu, bezpośrednio przylegające do stoku można obecnie skutecznie leczyć za pomocą endoskopowej chirurgii endonasalnej (EES). Tradycyjny podział stoku na trzy części, z których każda wymaga innego podejścia, pokazuje, że w przypadku takich guzów często konieczne było posługiwanie się metodami przezczaszkowymi [5]. Obszar tylnego dołu czaszki, w tym stożek i przednia powierzchnia pnia mózgu, jest uważany za najtrudniej dostępny w chirurgii podstawy czaszki. W 2009 roku de Notaris opisał endoskopowe usuwanie guzów okolicy stoku oraz otworu wielkiego, z których znaczna większość to struniaki i chrzęstniakomięsaki [6, 7].

Zabieg rozpoczyna się od prawostronnego wycięcia małżowiny środkowej oraz poszerzenia przestrzeni pomiędzy małżowiną środkową a przegrodą nosa. Posuwając się w kierunku jej tylnej ściany, usuwa się tylną część przegrody, lemiesz oraz rostrum. Po usunięciu górnej części stoku możliwy jest wgląd do dołu międzykonarowego oraz uwidoczniona jest tętnica podstawna. Dojście do 1/3 części środkowej stoku może być powikłane uszkodzeniem nerwu odwodzącego, który biegnie w kierunku kanału Dorella [8].

4. Gruczolaki przysadki

Guzy przysadki stanowią około 10% wszystkich pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych, natomiast klinicznie objawiają się z częstością zaledwie 0,025% [9]. Mają one najczęściej charakter gruczolaka, rzadziej raka. W okolicy siodła tureckiego mogą występować również guzy wywodzące się z innych grup komórek, takie jak: chłoniak, rozrodczak, czaszkogardlak, glejak lub guz przerzutowy. Gruczolak przysadki może być także elementem genetycznie uwarunkowanego zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (ang. *multiple endocrine neoplasia type 1*, MEN-1), w którym – poza schorzeniem przysadki – stwierdza się guzy endokrynne trzustki i nadczynność przytarczyc. W zespole Carneya występują: gruczolak przysadki (najczęściej somatotropowy), guzkowy przerost nadnerczy z ACTH-niezależnym zespołem Cushinga, śluzaki serca i skóry oraz znamiona skórne [10]. Ze względu na wielkość gruczolaki przysadki dzieli się na makrogruczolaki (o średnicy >1 cm) i mikrogruczolaki (o średnicy <1 cm). Gruczolaki można podzielić również ze względu na czynność hormonalną. Wyróżnia się gruczolaki czynne (wydzielające jeden lub, rzadziej, kilka hormonów) i nieczynne

hormonalnie. Objawy kliniczne mogą się wiązać z miejscowym uciskiem rozrastającego się guza i/lub efektem działania wydzielanego hormonu [11].

Operacje przysadki zapoczątkował amerykański neurochirurg Harvey Cushing, który także jako pierwszy opisał zaburzenia związane z nadczynnością przysadki mózgowej spowodowanej gruczolakami, znane nam dzisiaj jako „choroba Cushinga” [12]. Pionierem pierwszego udanego przezczaszkowego dostępu do guza przysadki był Victor Horsley. Profesorowie Jho i Carrau w 1997 roku jako pierwsi z powodzeniem usunęli 48 guzów przysadki za pomocą sztywnych endoskopów. EEA stała się wówczas standardem w leczeniu gruczolaków przysadki [13].

Postęp technik endoskopowych umożliwił lepszy wgląd w pole operacyjne podstawy czaszki, a co za tym idzie świetne wyniki resekcji guzów przysadki. Endoskopowa chirurgia podstawy czaszki zapewnia dostęp w oparciu o anatomiczne punkty orientacyjne i jest dostosowana do konkretnego procesu patologicznego. Dostęp ten należy traktować jako jedyny dostęp lub można go łączyć z podejściami tradycyjnymi. Wraz ze stopniowym nabywaniem umiejętności i doświadczenia, endoskopowe dostępy donosowe mają akceptowalny profil bezpieczeństwa u wybranych pacjentów z różnymi patologiami podstawy czaszki [14]. EEA wiąże się również z niższym ryzykiem wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego oraz krótszym czasem operacji [15]. Po endoskopowej przynosowej resekcji przysadki pooperacyjna częstość wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego wynosi od 2 do 3,5%. Zdecydowana większość pacjentów z pooperacyjnym wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego jest skutecznie leczona za pomocą drenażu lędźwiowego i/lub innego dostępu endoskopowego [16].

5. Czaszkogardlaki

Czaszkogardlak jest wolno rosnącym, histopatologicznie łagodnym guzem okolicy siodła tureckiego (I stopień wg klasyfikacji WHO). Mimo że jest to guz łagodny, klinicznie jest uważany za „częściowo złośliwy” poprzez skłonność do niszczenia otaczających struktur, którymi są podwzgórze, przysadka, trzecia komora, skrzyżowanie nerwów wzrokowych, nerwy wzrokowe oraz naczynia krwionośne [17]. Do najczęstszych objawów klinicznych czaszkogardlaka należą: objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego (66-80%), objawy okulistyczne (62-84%), objawy endokrynologiczne (52-87%) oraz zaburzenia neurologiczne (6-10%) [18].

Pomimo że technicznie nie są to guzy podstawy czaszki, ponieważ wywodzą się z szypułki przysadki, leczenie czaszkogardlaków technikami chirurgii podstawy czaszki jest konieczne, aby zmaksymalizować korytarz chirurgiczny i osiągnąć maksymalną resekcję [19]. Najlepszą strategię należy wybrać indywidualnie, biorąc pod uwagę rozległość guza, jego konsystencję, bliskość innych struktur nerwowo-naczyniowych, takich jak skrzyżowanie nerwów wzrokowych, historię wcześniejszych operacji oraz preferencje chirurga. Pod tymi względami EEA ma przewagę, jeśli chodzi o uzyskiwanie dostępu do czaszkogardlaków nadsiodłowych i zaskrzyżowaniowych w linii środkowej, ale ta metoda wydaje się niewystarczająca w przypadku leczenia zmian umiejscowionych bardziej bocznie. Do większych zmian, które rozciągają się poprzecznie do tętnicy szyjnej wewnętrznej, najlepiej podejść przezczaszkowo. Stopień resekcji jest jednym z najważniejszych źródeł dyskusji przy podejmowaniu decyzji między otwartym dostępem przezczaszkowym a endoskopowym dostępem przynosowym – każdy z odrębnymi zaletami i ograniczeniami. Jednakże, gdy guz silnie przylega do struktur nerwowo-naczyniowych, takich jak szypułka przysadki lub aparat wzrokowy, głównym celem staje się zachowanie funkcji neurologicznej [19].

6. Oponiaki

Oponiaki są najczęstszym łagodnym nowotworem wewnątrzczaszkowym, wywodzącym się z komórek nabłonka pokrywającego pajęczynówkę i mogącym umiejscawiać się w różnych lokalizacjach. Oponiaki rowka węchowego (ang. *olfactory groove meningiomas*, OGM) stanowią około 10% wszystkich oponiaków wewnątrzczaszkowych i powstają w linii środkowej przedniego dołu wzdłuż blaszki sitowej. Nowotwory te zwykle rosną powoli i zwykle są nieme klinicznie przez dłuższy czas. W rezultacie guzy te są często dość duże w momencie rozpoznania [20]. Chirurgia jest nadal uważana za złoty standard leczenia, nawet jeśli inne metody leczenia zapewniają akceptowalny stopień kontroli guza [21]. Resekcja chirurgiczna jest podstawą leczenia OGM i tradycyjnie stosowano dostępy przezczaszkowe, takie jak kraniotomia dwuczółowa, podczołowa lub pteronialna. Te techniki z biegiem czasu ulegają ciągłej poprawie [22]. Jednakże niezwyklej postęp w endoskopowej chirurgii podstawy czaszki i oprzyrządowaniu zapewnił nowe, minimalnie inwazyjne podejście do tych guzów w obrębie przedniego dołu czaszki [23]. Najlepsza strategia chirurgiczna powinna idealnie dążyć do całkowitej resekcji guza z niewielką lub żadną retrakcją mózgu. W porównaniu z dostęпами przezczaszkowymi EEA umożliwia:

- odsłonięcie linii środkowej podstawy czaszki;
- bezpośredni dostęp do przyczepu guza opony twardej;
- wczesną identyfikację tętnicy szyjnej wewnętrznej i głębokiego ukrwienia odbarczenie nerwu wzrokowego;
- mniej manipulacji mózgiem;
- lepsze efekty kosmetyczne [24].

7. Struniaki

Struniaki pochodzą z nieodróżnicowanych komórek struny grzbietowej, a zatem mogą powstać z dowolnego szkieletu osiowego zawierającego pozostałości struny grzbietowej. Struniaki podstawy czaszki stanowią 0,2% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych i częściej lokalizują się w okolicy stoku [25]. Biorąc pod uwagę znaną lokalną inwazyjność i wysoki odsetek nawrotów, radykalna resekcja chirurgiczna wspomagana radioterapią pooperacyjną pozostały standardowym postępowaniem w przypadku tych guzów [26].

Do chirurgicznego leczenia struniaków podstawy czaszki stosowana była chirurgia przezczaszkowa z dostępu tylnobocznego lub przednibocznego. Biorąc pod uwagę dominującą lokalizację struniaków w linii środkowej, istniał wysoki odsetek niecałkowitych resekcji drogą przezczaszkową [27]. Najnowsze postępy w endoskopowej chirurgii wewnątrzczaszkowej rozszerzyły cel techniki na różne obszary podstawy czaszki, umożliwiając poprawę stopnia resekcji tych guzów. Oprócz dostępu przezskokowego, który poszerza odsłonięcie dolnej części stoku, dostęp przeskrydłowy wydłuża widok boczny podstawy czaszki [28]. Ponadto EEA zapewniła czysto zewnątrzoponowe resekcje struniaków, zmniejszając częstość występowania porażenia nerwów czaszkowych i powikłań wewnątrzczaszkowych [29].

8. Powikłania EES

Korzystanie z dostępu endonasalnego do zabiegów podstawy czaszki jest nadal wyzwaniem w wielu ośrodkach z różnych powodów. Brak odpowiedniego szkolenia oraz sprzętu to tylko niektóre z przeszkód, które należy wziąć pod uwagę przed wdrożeniem tych technik w danej placówce.

Rozwój chirurgii podstawy czaszki zaowocował lepszym dostępem chirurgicznym przy minimalnej retrakcji mózgu i zminimalizowanym uszkodzeniu naczyń. W przeciwieństwie do przezczaszkowej drogi leczenia uszkodzeń przedniej podstawy czaszki, ryzyko napadu pooperacyjnego jest niezwykle rzadkim powikłaniem w EES. Również inne powikłania chirurgiczne, takie jak wodniak podtwardówkowy i obrzęk pooperacyjny, są rzadkie w EES [30].

Najczęstszym powikłaniem może być wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego (15,9% pacjentów). Zgłasza się również przejściowe (2,5%) i trwałe (1,8%) deficyty neurologiczne. Zakażenie wewnątrzczaszkowe może wystąpić u 1,6% pacjentów, a powikłania ogólnoustrojowe u 2,1%. Śmiertelność stwierdzono w 0,9% przypadków [14].

Zaproponowano również kilka technik rekonstrukcji, w tym użycie warstw tłuszczu, powięzi szerokiej, chrząstki przegrody, unaczynionych płatów oraz sztucznej opony twardej [31]. Jednak najpopularniejszym płatem unaczynionym stosowanym w leczeniu przecieków o wysokim przepływie jest płat przegrody nosowej [4].

9. Wnioski/Podsumowanie

Koncepcja minimalnie inwazyjnej chirurgii podstawy czaszki nabrała większego znaczenia po pojawieniu się nowoczesnych technik endoskopowych. Endoskopowe dostępy do podstawy czaszki stanowią alternatywę dla wielu klasycznych dostępu zewnątrznych, takich jak dostęp pterionalny, podczołowy, czołowo-skroniowo-oczodołowo-jarzmowy, podpotyliczny boczny czy dostępy skaliste. Należy mieć na uwadze, że EEA nie są dostęпами w pełni minimalnie inwazyjnymi, gdyż zawsze dąży się do szerokiego otwarcia podstawy czaszki, co wymaga usunięcia wielu struktur anatomicznych.

Chociaż wiadomo, że asysta endoskopowa w mało inwazyjnych dostęпах przezczaszkowych poprawia wizualizację chirurgiczną i oświetlenie pola operacyjnego, jednym z ograniczeń jest dwuwymiarowy widok, który umożliwia chirurgowi uzyskanie odpowiedniego poczucia głębi.

EEA doświadczyły znaczącej transformacji od swoich początków. Dwa kamienie milowe, jakimi są opis płata nosowo-przegrodowego jako techniki rekonstrukcyjnej oraz wdrożenie badań anatomicznych w celu opracowania nowych korytarzy chirurgicznych, wyznaczyły jej ewolucję od wczesnej ery do obecnego stanu. Znakomite wyniki osiągnięte w kilku jednostkach mogą budzić mylne wrażenie, że EEA jest perfekcyjną techniką, którą należy wdrożyć w leczeniu każdej zmiany podstawy czaszki. Jednakże w wielu ośrodkach EEA, pozostała techniką uzupełniającą, którą można stosować w połączeniu z otwartymi metodami leczenia wielu patologii podstawy czaszki. Podczas gdy niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści z całkowitej resekcji przy użyciu jednego podejścia, inni mogą po prostu wymagać bardziej złożonego podejścia.

Literatura

1. Singh H., Essayed W.I., Schwartz T.H., *Endoscopic technology and repair techniques*, Handbook of Clinical Neurology, 170, 2020, s. 217-225.
2. De Divitiis E., Cavallo L.M., Cappabianca P., *Extended endoscopic endonasal transphenoidal approach for the removal of suprasellar tumors: part 2*, Neurosurgery, 60, 2007, s. 46-58.
3. Gardner P.A., Kassam A.B., Thomas A., *Endoscopic endonasal resection of anterior cranial base meningiomas*, Neurosurgery, 63, 2008, s. 36-52.
4. Hadad G., Bassagasteguy L., Carrau R.L., *A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap*, Laryngoscope, 116(10), 2006, s. 1882-1886.
5. Griffith R.H., Laligam N.S., *The subtemporal, transcavernous, anterior transpetrosal approach to the upper brain stem and clivus*, Journal of Neurosurgery, 77(5), s. 709-17.
6. De Notaris M., Cavallo L.M., Prats-Galino A., Esposito I., Benet A., Poblete J., Valente V., Gonzalez J.B., Ferrer E., Cappabianca P., *Endoscopic endonasal transclival approach and retrosigmoid approach to the clival and petroclival regions*, Neurosurgery, 65(6), 2009, s. 42-50.
7. De Notaris M., Cavallo L.M., Prats-Galino A., Esposito I., Benet A., Poblete J., Valente V., Gonzalez J.B., Ferrer E., Cappabianca P., *Endoscopic endonasal transclival approach and retrosigmoid approach to the clival and petroclival regions*, Neurosurgery, 65(6), 2009, s. 42-52.
8. Stippler M., Gardner P.A., Snyderman C.H., *Endoscopic endonasal approach for clival chordomas*, Neurosurgery, 64, 2009, s. 268-277.
9. Kunert-Radek J., Zgliczyński W., *Choroby podwzgórza i przysadki*, [w:] *Choroby wewnętrzne. Tom I*, Szczeklik A. (red.), 2005, s. 1003-1032.
10. Meleń-Mucha G., *Molekularne aspekty guzów przysadki*, Endokrynologia Polska, 3, 2005, s. 334-338.
11. Ciccarella A., Daly A.F., Beckers A., *The epidemiology of prolactinomas*, Pituitary, 8, 2005, s. 3-6.
12. Tabaei A., Anand V.K., Barrón Y., *Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis*, Journal of Neurosurgery, 111, 2009, s. 545-554.
13. Jho H.D., Carrau R.L., Ko Y., Daly M.A., *Endoscopic pituitary surgery: an early experience*, Surgical Neurology, 47, 1997, s. 222-223.
14. Kassam A.B., Prevedello D.M., Carrau R.L., *Endoscopic endonasal skull base surgery: analysis of complications in the authors' initial 800 patients*, Journal of Neurosurgery, 114, 2011, s. 1544-1568.
15. Gao Y., Zheng H., Xu S., *Endoscopic versus microscopic approach in pituitary surgery*, Journal of Craniofacial Surgery, 27, 2016, s. 157-159.
16. Dehdashti A.R., Ganna A., Karabatsou K., Gentili F., *Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series*, Neurosurgery, 62, 2008, s. 1006-1015.
17. Kim S.K., Wang K.Ch., Shin S.H., *Radical excision of pediatric craniopharyngioma: recurrence pattern and prognostic factors*, Child's Nervous System, 17, 2001, s. 531-536.
18. Hoffman A., Gebhardt U., Sterkenburg A.S., *Diencephalic Syndrome in Childhood Craniopharyngioma-Results of German Multicenter Studies on 485 Long-term Survivors of Childhood Craniopharyngioma*, Journal of Clinical Endocrinology, 99(1), 2014, s. 3972-3977.
19. Liu J.K., Sevak I.A., Carmel P.W., Eloy J.A., *Microscopic versus endoscopic approaches for craniopharyngiomas: choosing the optimal surgical corridor for maximizing extent of*

- resection and complication avoidance using a personalized, tailored approach*, Neurosurgical Focus, 41(6), 2016, s. 5.
20. Purohit A., Jha R., Khalafallah A.M., *Endoscopic endonasal versus transcranial approach to resection of olfactory groove meningiomas: a systematic review*, Neurosurgical Review, 43(6), 2019, s. 1465-1471.
 21. Di Maio S., Ramanathan D., Garcia-Lopez R., *Evolution and future of skull base surgery: the paradigm of skull base meningiomas*, World Neurosurgery, 78, 2012, s. 260-275.
 22. Nakamura M., Struck M., Roser F., *Olfactory groove meningiomas: clinical outcome and recurrence rates after tumor removal through the frontolateral and bifrontal approach*, Neurosurgery, 60(5), 2007, s. 844-852.
 23. Jho H.D., Ha H.G., *Endoscopic endonasal skull base surgery: Part 1--The midline anterior fossa skull base*, Minim Invasive Neurosurgery, 47(1), 2004, s. 1-8.
 24. Wang E.W., Zanation A.M., Gardner P.A., *ICAR: endoscopic skull-base surgery*, International Forum of Allergy & Rhinology, 9, 2009, s. 145-365.
 25. Patra D.P., Hess R.A., Turcotte E.L., *Surgical outcomes with midline vs. lateral approaches for cranial base chordomas: a systematic review and meta-analysis*, World Neurosurgery, 140, 2020, s. 378-388.
 26. Wang E.W., Zanation A.M., Gardner P.A., *ICAR: endoscopic skull-base surgery*, International Forum of Allergy & Rhinology, 9, 2009, s. 145-365.
 27. Jägersberg M., El Rahal A., Dammann P., *Clival chordoma: a single-centre outcome analysis*, Acta Neurochirurgica, 159, 2017, s. 1815-1823.
 28. Hofstetter C.P., Singh A., Anand V.K., *The endoscopic, endonasal, transmaxillary transpterygoid approach to the pterygopalatine fossa, infratemporal fossa, petrous apex, and the Meckel cave*, Journal of neurosurgery, 113, 2010, s. 967-974.
 29. Patra D.P., Hess R.A., Turcotte E.L., *Surgical outcomes with midline vs. lateral approaches for cranial base chordomas: a systematic review and meta-analysis*, World Neurosurgery, 140, 2020, s. 378-388.
 30. Koutourousiou M., Fernandez-Miranda J.C., Wang E.W., Snyderman C.H., Gardner P.A., *Endoscopic endonasal surgery for olfactory groove meningiomas: outcomes and limitations in 50 patients*, Neurosurgical Focus, 37(4), 2014, s. 8.
 31. Zweig J.L., Carrau R.L., Celin S.E., Schaitkin B.M., Pollice P.A., Snyderman C.H., *Endoscopic repair of cerebrospinal fluid leaks to the sinonasal tract: predictors of success*, Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 123(3), 2000, s. 195-201.

Endoskopowe dostępy przynosowe w chirurgii podstawy czaszki

Streszczenie

Endoskopowa chirurgia endonasalna (ang. *endoscopic endonasal surgery*, EES) podstawy czaszki umożliwia minimalnie inwazyjny wgląd w pole operacyjne, skraca czas pobytu w szpitalu oraz wiąże się z mniejszą ilością powikłań w porównaniu z klasycznymi operacjami otwartymi. W przeszłości dostęp przynosowy ograniczał się tylko do dołu przysadki mózgowej. Dzięki postępowi w oprzyrządowaniu, lepszemu zrozumieniu endoskopowej anatomii podstawy czaszki oraz doświadczeniu, możliwe jest uzyskanie dostępu do zmian podstawy czaszki zlokalizowanych między przednim dołem czaszki a poziomem C2 w płaszczyźnie strzałkowej. Możliwe jest również dotarcie do oczodołu przyśrodkowego, jamy Meckela, wierzchołka skalistego oraz dołu skroniowego i podsukroniowego w płaszczyźnie czołowej. Aby opanować dostęp przynosowy do podstawy czaszki, niezbędne jest, aby chirurg posiadał umiejętności endoskopowe i sprawność manualną, a także zrozumienie anatomii i zasad preparowania. Celem pracy jest zaprezentowanie dostępu przez guzek siodła tureckiego oraz dostępu przezstokowego, wykorzystywanych w chirurgii podstawy czaszki oraz usystematyzowanie patologii mogących być skutecznie leczonych poprzez zastosowanie endoskopii. Słowa kluczowe: endoskopia, chirurgia podstawy czaszki, endoskopowe dostępy przynosowe, rynchologia, neurochirurgia

Endoscopic transnasal approaches in skull base surgery

Abstract

Endoscopic endonasal surgery (EES) of the skull base provides a minimally invasive view of the operative field, minimizes hospital stay and is associated with fewer complications than open surgery. In the past, this access was limited to the pituitary fossa only. With advances in instrumentation, better understanding of endoscopic cranial anatomy, and experience, it is possible to access cranial base lesions located between the anterior cranial fossa down to the sagittal C2 level. It is also possible to reach the medial orbit, Meckel's cave, the petrosal apex, and the temporal and infratemporal fossae in the frontal plane. To master transnasal access to the base of the skull, it is essential that the surgeon possesses endoscopic skills and manual dexterity, as well as an understanding of anatomy and dissection principles. The aim of the study is to present the transsellar and transclival approach and also to systematize pathologies that can be effectively treated by endoscopy.

Keywords: endoscopy, skull base surgery, endoscopic transnasal approaches, rhinology, neurosurgery

Czaszkogardlaki – objawy, diagnostyka, leczenie

1. Wprowadzenie

Czaszkogardlaki są łagodnymi histologicznie, lecz agresywnymi klinicznie guzami okolicy siodła tureckiego. Istnieje typ szkliwiakowaty i brodawkowaty, różniące się pochodzeniem i zapadalnością wśród poszczególnych grup wiekowych [1]. Z powodu lokalizacji i tendencji do niekontrolowanego wzrostu często wywołują objawy neurologiczne, endokrynologiczne oraz ubytki wzroku. Występują zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Prowadzone są badania nad wykorzystaniem molekularnych zmian charakterystycznych dla poszczególnych typów guza w terapii, na razie jednak złotym standardem pozostaje leczenie operacyjne oraz radio- i chemioterapia. Prowadzenie pacjenta często odbywa się w porozumieniu neurochirurgów i endokrynologów [2].

2. Epidemiologia

Obserwowane są dwa piki zapadalności w populacji: w dzieciństwie, między 4. i 15. rokiem życia, oraz w wieku dorosłym, między 40. a 79. rokiem życia [3]. Zapadalność wynosi 1,3-2,1/mln/rok, z czego 30-50% przypadków jest rozpoznawana w wieku dziecięcym [4]. Typ szkliwiakowaty występuje zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, natomiast brodawkowaty u dorosłych. We wszystkich grupach wiekowych dominuje typ szkliwiakowaty, stanowiący do 90% przypadków wszystkich czaszkogardlaków [5, 6]. Analiza populacji Danii dowiodła zbliżonej zapadalności wśród dorosłych obu płci [7]. Z kolei badanie przeprowadzone w Szwecji sugeruje zwiększoną śmiertelność wśród dzieci oraz kobiet [8]. Wykazano, że większe ryzyko zachorowania wraz z wiekiem dotyczy rasy czarnej. Również czas przeżycia jest niższy w tej populacji w porównaniu do rasy białej. Podobnych zależności nie obserwuje się natomiast wśród populacji azjatyckiej oraz latynoskiej, dla których ryzyko zapadalności jest takie samo jak dla rasy białej. Inne czynniki wpływające na lepsze rokowanie to młodszy wiek, mniejszy rozmiar guza, częściowa resekcja oraz radioterapia [6, 9]. Czaszkogardlaki są jednymi z najczęściej występujących guzów OUN u dzieci, według różnych badań, zajmując odpowiednio drugie [10, 11], czwarte [12] lub piąte miejsce [13]. Istnieją także rzadkie przypadki ich występowania już w życiu płodowym [14-16].

¹ iwanmagdalenawnmk@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

² blazej.szymczuk@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

³ izabella.ryg@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

⁴ tykwa.waldemar@icloud.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

3. Patofizjologia/etiologia

Czaszkogardlaki są nowotworami wywodzącymi się z pozostałości kieszonki Rathkego. Za czynniki kierujące komórki na drogę różnicowania w postać szkliwiakowatą bądź brodawkowatą uważa się odpowiednio mutacje w genie CTNNB1 oraz BRAF V600E [17].

3.1. Postać szkliwiakowata

Dotyka ona zarówno dzieci, jak i dorosłych i jest najczęściej występującym rodzajem czaszkogardlaka [6]. Histologicznie jest zmianą torbielowato-litą lub torbielowatą. Często występują zwapnienia, obecna jest także tzw. mokra keratyna (ang. *wet keratin*) [4]. Podstawą etiologii tej postaci guza jest mutacja w genie CTNNB1, kodującym β -kateninę, która powoduje nadmierną aktywację szlaku WNT. Sekwencjonowanie genomowe pozwoliło zidentyfikować mutację eksonu 3 genu CTNNB1, która, jak potwierdzono eksperymentalnie, hamuje ubikwitynację β -kateniny, przez co zwiększa jej stabilność [17]. W badaniu histopatologicznym charakterystyczna jest obecność komórek z jądrowym i cytoplazmatycznym nagromadzeniem β -kateniny. Układa się ona w spiralne struktury w pojedynczych komórkach lub ich skupiskach, występujących zwłaszcza w palczastych wypustkach guza w pobliżu sąsiedztwa ze zdrowymi tkankami. Ułożenie skupiskowe pozwala odróżnić postać szkliwiakowatą czaszkogardlaka od typu brodawkowatego, a także od innych rodzajów guzów okolicy siodła tureckiego. Komórki z nagromadzoną β -kateniną są rozmieszczone w całej masie guza i wykazują wzmożoną aktywność szlaku Wnt, a także ekspresję białek Axin2, Lef1 oraz Bmp4. Są także molekularnie analogiczne do węzłów szkliwnych (ang. *enamel knots*), będących centrami sygnalizacyjnymi w rozwoju zębów. Stanowią jednak zdecydowaną mniejszość wszystkich komórek tworzących strukturę tego nowotworu [18, 19]. Dominują komórki wykazujące prawidłową ekspresję β -kateniny, pomimo nosicielstwa mutacji kodującego ją genu. Przyczyna tego zjawiska nie jest znana [1].

W patogenezie postaci szkliwiakowatej czaszkogardlaka mogą odrywać rolę komórki macierzyste [18]. Przeprowadzono badanie na modelu mysim, aktywując szlak WNT/ β -katenina wyłącznie w komórkach macierzystych przysadki. Spowodowało to wzrost guzów przysadki zawierających skupiska komórek z nagromadzeniem β -kateniny, niezwykle przypominających te obserwowane w postaci szkliwiakowatej czaszkogardlaka. W świetle teorii o nowotworowych komórkach macierzystych (ang. *cancer stem cells*) wykluczono jednak zmutowane komórki macierzyste SOX2+ jako te odpowiedzialne za rozpoczęcie procesu nowotworowego. Pozwala to przypuszczać, że mutacja genu CTNNB1 w komórkach macierzystych SOX2+ może pośrednio przyczyniać się do indukcji tego guza u dorosłych poprzez wydzielanie czynników wpływających na środowisko tkankowe i sąsiadujące komórki, a nie w sposób bezpośredni, powodując proliferację komórek SOX2+ w komórki nowotworowe [18, 20, 21].

Badania ekspresji genów wykazały nadekspresję sygnałów mitogennych: szlaku SHH (ang. *Sonic Hedgehog*), BMP oraz FGF w skupiskach komórek charakterystycznych dla tej postaci czaszkogardlaka [21, 22].

Nie zidentyfikowano innych genów odpowiedzialnych za występowanie tej postaci czaszkogardlaka.

3.2. Postać brodawkowata

Występuje dużo rzadziej (10% chorych), prawie wyłącznie w wieku dorosłym [4]. Charakterystyczna dla tej postaci jest mutacja genu BRAF V600E. Występuje ona w postaci brodawkowatej, nie jest natomiast obecna w szkliwiakowatej [23]. Jej obecność pozwala odróżnić czaszkogardlaka brodawkowatego od torbieli kieszonki Rathkego [24]. Gen BRAF odpowiada za regulację szlaku MAPK, jednak jego nadekspresja jest obecna tylko w niewielkiej ilości komórek tworzących guza. Nadmierna aktywacja MAPK może przekształcać SOX2+ komórki macierzyste przysadki w komórki inicjujące powstawanie nowotworu [1, s. 5]. Ten rodzaj gruczolaka jest guzem litym, otorebkowanym [4]. Tworzą go zwarte płyty nabłonka płaskiego, nie występują zwapnienia ani mokra keratyna [25]. Cechuje się wysoką infiltracją komórek układu immunologicznego o niskiej aktywności oraz obecnością mediatorów zapalnych: IL-1 oraz IL-6. Wysoki poziom ekspresji tych interleukin wykazuje dodatnią korelację z zajęciem podwzgórza [26].

4. Objawy

Objawy kliniczne spowodowane są bliskością guza względem różnych struktur mózgu: przysadki, podwzgórza, skrzyżowania nerwów wzrokowych. Zależą od położenia i tempa wzrostu guza, a także od wieku pacjenta. Najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami są objawy zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz zaburzenia hormonalne. Dominują bóle głowy oraz nudności, objawy niedoborów hormonalnych oraz zaburzenia widzenia [1, 2, 4]. Przypadkowe wykrycia czaszkogardlaków są bardzo rzadkie [27]. U większości pacjentów niedobory hormonalne pojawiają się jako pierwsze. Najczęściej dotyczą hormonu wzrostu (75%), gonadotropin (40%), TSH (25%) i ACTH (25%). Stosunkowo późno pojawia się zwiększenie masy ciała (zwiastując otyłość podwzgórzową) [1, 4].

U dzieci najczęściej występują objawy wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz upośledzenie wzrostu. Zahamowanie wzrostu obserwuje się już w wieku 12 miesięcy [28]. Mimo że większość młodych pacjentów ma spowolnione tempo wzrostu, jest to w większości przypadków przeoczzone, a diagnoza stawiana jest po latach od pojawienia się pierwszych niespecyficznych objawów. Pacjenci w wieku nastoletnim dotknięci są opóźnionym dojrzewaniem płciowym. Wtórna niedoczynność tarczycy występuje u 2,7-24% dzieci z czaszkogardlakiem, natomiast pooperacyjnie odsetek ten wzrasta do 29-85%. Objawy niedoboru ACTH u dzieci zwykle są subtelne i obejmują nudności, łatwą męczliwość oraz niedostateczne przybieranie na wadze. Należy jednak zwrócić uwagę na ewentualny niedobór ACTH, ponieważ może być on groźny w skutkach, nieleczony, prowadząc nawet do śmierci pacjenta. Kolejnym objawem, wynikającym z niedoboru ADH, jest moczówka prosta. Tak jak niedoczynność tarczycy, występuje ona częściej u pacjentów po resekcji guza niż przed leczeniem. Zaburzenia wagi mogą przybierać formę zarówno anoreksji, jak i otyłości [29, 2]. Wykazano związek stopnia otyłości u pacjentów z zaburzeniami wydzielania melatoniny [30].

Poważnym objawem u dorosłych pacjentów, motywującym ich do poszukiwania pomocy lekarskiej, jest obniżenie libido i zaburzenie funkcji seksualnych, spowodowane niedoborem gonadotropin i zwiększeniem stężenia prolaktyny [1, 31]. U kobiet występują zaburzenia cyklu miesięczkowego oraz utrata lub brak wykształcenia się

drugorzędowych cech płciowych. Szczególnie utrudnione jest zajście w ciążę przez takie pacjentki [32]. Hipogonadyzm, obok objawów wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego jest najczęstszą manifestacją czaszko gardłaka u dorosłych [2]. Mogą występować zaburzenia psychiczne spowodowane wpływem guza na podwzgórze [33].

Stopień ubytku pola wzrokowego zależy od położenia guza względem skrzyżowania nerwów wzrokowych [1, 2]. Ucisk na nerwy wzrokowe może spowodować ich atrofię. Przyczyną zaburzeń widzenia może być także wzmożone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, powodujące obrzęk tarczy nerwu wzrokowego [28]. Obuoczne zaburzenia widzenia dodatkowo korelują ze wzrostem ryzyka śmiertelności w populacji dziecięcej [34].

5. Diagnostyka

Czaszko gardłaki lokalizują się w okolicy siodła tureckiego, najczęściej nad- i śród-siodłowo [4]. Diagnostyka różnicowa powinna obejmować glejaki o niskim stopniu złośliwości (LGG), guzy komórek germinalnych (GCT) oraz torbiele kieszonki Rathkego, a w przypadku dominacji objawów zaburzeń hormonalnych także gruczolaki przysadki [1].

5.1. Badania obrazowe

Postać szkliwiakowatą w obrazie T1 bez kontrastu rezonansu magnetycznego (MRI) charakteryzuje otoczenie przez naczynia, kształt zrazikowaty oraz obraz hiperdensyjnych torbieli. Natomiast postać brodawkowata prezentuje się jako okrągła masa o litym charakterze z obecnością hipointensywnych torbieli [35]. Mimo to badania obrazowe nie są w stanie jednoznacznie określić, z jaką postacią czaszko gardłaka mamy do czynienia, w tym celu należy wykonać badania histologiczne [2]. W obrazie MRI zwapnienia charakterystyczne dla postaci szkliwiakowatej czaszko gardłaka nie są dobrze widoczne, często obraz jest trudny do odczytu przez powietrze w zatokach. Zalecane jest wykonanie tomografii komputerowej (TK), pozwalającej zidentyfikować zwapnienia [1]. Są one obecne w 90% przypadków pediatrycznych czaszko gardlaków oraz około 70% pacjentów dorosłych [36]. Dokładne wykrywanie zwapnień jest szczególnie ważne w diagnostyce różnicowej oraz identyfikacji ewentualnych pozostałości pooperacyjnych. Dlatego TK pozostaje złotym standardem do ich identyfikacji w okolicy siodła tureckiego nawet u dzieci, pomimo zagrożeń płynących z ilości użytego promieniowania. Badanie TK pozwala ponadto odgraniczyć części lite od torbielowatych oraz lepiej uwidocznia strukturę kości czaszki [2]. Ważne jest określenie rozmiaru guza, ponieważ zmiany przekraczające 5 cm średnicy cechują się dużo wyższym odsetkiem występowania nawrotów – ponad 80%, podczas gdy te nieprzekraczające 5 cm – 20% [36].

5.2. Diagnostyka różnicowa

Torbiele kieszonki Rathkego cechują się brakiem zwapnień obecnych w większości czaszko gardlaków, brakiem komponenty litej oraz owalnym kształtem [37]. Gruczolaki przysadki są po podaniu kontrastu mniej wzmocnione niż części lite czaszko gardlaków. U dzieci występują rzadko, zatem w tej grupie wiekowej z większym prawdopodobieństwem diagnozowane są czaszko gardłaki. Ponadto większa część masy gruczolaków przysadki lokuje się zazwyczaj w siodle tureckim, często powodując jego poszerzenie. Glejaki okolic podwzgórze i szlaku wzrokowego w przeciwieństwie do czaszko gardlaków

rzadko kiedy zajmują okolice siódła, zazwyczaj nie mają zwapnień, a komponenta torbielowata, jeżeli występuje, zajmuje zdecydowaną mniejszość masy guza [36]. Guzy wywodzące się z komórek germinalnych w obrazowaniu dyfuzyjnym rezonansu magnetycznego (DWI) w sekwencji T3 wykazują większą intensywność niż czaszkogardlaki [38]. Mimo tego niektóre przypadki czaszkogardlaków o nietypowej budowie histologicznej bywają trudne do rozróżnienia od wspomnianych wyżej guzów [2].

6. Leczenie

Leczenie operacyjne, niekiedy połączone z radioterapią, jest złotym standardem terapii czaszkogardlaka. Rodzaj dostępu oraz radykalność operacji pozostają do decyzji lekarza operującego. Chemioterapia szczególnie polecana jest u dzieci, u których z uwagi na wiek nie można zastosować radioterapii. Trwają badania nad skutecznością molekularnych terapii celowanych. Powikłania spowodowane guzem często należy leczyć hormonalnie [40, 41, 54-57].

6.1. Chirurgia

Lokalizacja czaszkogardlaków głęboko w mózgu oraz w pobliżu ważnych struktur, takich jak podwzgórze, sprawia, że bywają one wyzwaniem dla neurochirurgów. Należy rozważyć ryzyko uszkodzenia podwzgórza oraz możliwość nawrotu i rozrostu nowotworu przed przeprowadzeniem operacji. Dwie szkoły operowania czaszkogardlaków proponują odpowiednio całkowitą resekcję bądź też zachowawczy zabieg, a następnie radioterapię. Częściej stosowana jest całkowita resekcja, uzyskująca zadowalające rezultaty. Celem operacji powinno być całkowite usunięcie guza, jednakże należy od niego odstąpić, jeśli istnieje zagrożenie uszkodzenia podwzgórza. Zaniechanie resekcji totalnej może być także spowodowane przyleganiem masy guza do naczyń koła tętniczego Willisa lub ich odgałęzień. Możliwość uszkodzenia szypuły przysadki nie jest przeciwwskazaniem do radykalnej resekcji, jeśli nie można usunąć guza w inny sposób, gdyż w dzisiejszych czasach terapia hormonalna jest w stanie zapewnić pacjentom odpowiednią jakość życia. U dzieci poniżej 3. roku życia szczególnie dąży się do całkowitego usunięcia czaszkogardlaków z uwagi na szkodliwość radioterapii w tym wieku. Zaburzenia wzroku rzadko bywają powikłaniem operacji [39, 40].

Dostęp przez zatokę klinową jest preferowany w guzach, których większość masy położona jest śródsiódłowo. Coraz częściej jednak stosuje się ten rodzaj dostępu również do guzów nadsiódłowych [39-41].

Kraniotomia dostępem pterionalnym jest najszerzej stosowaną metodą w przypadku czaszkogardlaków nadsiódłowych [39-41].

Niezależnie od wybranego dostępu całkowita resekcja umożliwia wyleczenie pacjenta oraz zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy, lecz jednocześnie wiąże się z większym ryzykiem powikłań, takich jak moczówka prosta czy objawy neurologiczne. Z uwagi na łagodny charakter tego guza częściowa resekcja w połączeniu z radioterapią także pozwala osiągnąć żądane cele terapeutyczne. Dlatego leczenie operacyjne należy dostosować do pacjenta, biorąc pod uwagę wielkość guza, jego położenie, występujące objawy czy wiek chorego [40, 41]. Pooperacyjna tomografia jest zalecana, jednak z ograniczeniem do okolicy guza i pominięciem oczu. Pozwala ona wykryć ewentualne pozostałości zwapnień [1].

6.2. Radioterapia

Radioterapia wykorzystywana jest po resekcji subtotalnej, w przypadku guzów nieoperacyjnych bądź nawrotów. Stosowane w leczeniu czaszko gardłaka metody radioterapii to frakcjonowana radioterapia konformalna, stereotaktyczna radiochirurgia (GammaKnife), terapia protonowa (PR) oraz radioterapia wewnątrzkrawitarna. Najczęściej stosowana jest pierwsza z wyżej wymienionych [41]. Istnieje spór co do wyboru momentu zastosowania radioterapii po resekcji subtotalnej u dzieci. Niektóre badania sugerują włączenie jej bezpośrednio po resekcji guza [42-44], a inne dopiero w przypadku wznowy [45]. Wiek poniżej 3 lat uznaje się za przeciwwskazanie do radioterapii [40, 42].

6.3. Chemioterapia

Bleomycyna podawana do wnętrza guza jest rekomendowana do leczenia gruczolaków o charakterze torbielowatym [46]. Szczególne znaczenie ma u małych dzieci z guzami torbielowatymi, u których nie można zastosować radioterapii [40]. Może opóźnić potrzebę zastosowania radioterapii lub całkowitej resekcji u dzieci nawet o kilka lat. Wymaga jednak dalszych badań klinicznych na szeroką skalę [47]. Analiza 218 pacjentów pozwoliła stwierdzić zmniejszenie wielkości torbieli u ponad 90% chorych po stosowaniu bleomycyny [48]. Do objawów niepożądanych należą bóle głowy, gorączka, nudności, wymioty oraz rzadkie uszkodzenie mózgu wywołane przeciekiem toksycznego leku z torbieli do tkanek mózgu [46, 48, 49]. Dlatego przed podaniem bleomycyny należy wykonać test przecieku. Mimo negatywnego wyniku testu istnieje możliwość wystąpienia tego powikłania w trakcie leczenia [49].

Zastosowanie w terapii pomocniczej czaszko gardłaka znajduje także interferon α . Podawany do wnętrza torbielowatego guza zmniejsza jego rozmiar [50]. Wykazano również, że podobnie jak bleomycyna, spowalnia progresję nowotworu, przez co pozwala odłożyć w czasie zastosowanie radioterapii u dzieci. Wykazuje także stosunkowo małą toksyczność [51]. Opisano przypadek neurotoksyczności spowodowanej wyciekiem interferonu α z torbieli, co sugeruje dodatni wynik testu przeciekowego jako przeciwwskazanie do tej terapii [52]. Mimo to w porównaniu z bleomycyną uszkodzenia tkanek spowodowane wyciekiem interferonu α są dużo mniejsze [53].

6.4. Terapia celowana

Terapia celowana nie jest powszechnie stosowana, jednak budzi duże nadzieje co do przyszłości leczenia czaszko gardłaków, zwłaszcza nieoperacyjnych lub nawracających. Badania na ludzkich komórkach oraz mysich modelach wykazały zmniejszenie proliferacji i promowanie apoptozy w komórkach guza typu szkliwiakowatego po zastosowaniu inhibitora MEK, trametinibu [19]. Zaobserwowano zmniejszenie guza brodawkowego z mutacją genu BRAF-V600E po jednoczesnym leczeniu inhibitorami BRAF (dabrafenib) oraz MEK (trametinib) [54, 55]. Inhibitor BRAF-V600E (dabrafenib) wykazał skuteczność również w monoterapii, zarówno w przypadku nowo wykrytego czaszko gardłaka brodawkowego [56], jak i w przypadku wznowy [57].

7. Powikłania i rokowanie

Do powikłań zarówno obecności guza, jak i zastosowanej terapii należą m.in. niedoczynność przysadki, otyłość, moczówka prosta, zaburzenia widzenia, zaburzenia psychiczne [41]. Dotykają one zarówno dzieci, jak i dorosłych [58].

Operacja resekcji guza nie powoduje zniesienia istniejących wcześniej niedoborów hormonów przysadki, niezależnie od typu przeprowadzonego zabiegu [58]. Zaburzenia widzenia wynikające z ucisku na pasmo wzrokowe w większości ustępują po usunięciu nowotworu [40].

Wznowa obserwowana jest znacznie częściej u pacjentów po zabiegu częściowej resekcji, którzy nie zostali poddani radioterapii w porównaniu do osób po częściowej resekcji i radioterapii lub całkowitej resekcji. Nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania wznowy wśród dzieci i dorosłych czy osób różnych płci. Również lokalizacja guza nie ma w tej kwestii znaczenia. Śmiertelność okołoperacyjna pacjentów poddanych zabiegowi z powodu wznowy była zdecydowanie wyższa niż w przypadku pierwszego zabiegu [58].

Na śmiertelność nie wpływa wiek, płeć, obecność objawów czy lokalizacja guza. Najważniejszym czynnikiem jest wystąpienie wznowy, które znacząco podnosi ryzyko zgonu z powodu czaszkogardlaka. Wielokrotne wystąpienie wznowy nie zwiększa ryzyka śmierci [58].

8. Wnioski/Podsumowanie

Czaszkogardlaki, mimo łagodnego charakteru, bywają wyzwaniem terapeutycznym. Odpowiednie rozpoznanie w sytuacji, gdy zwykle występuje jeden lub kilka niespecyficznych objawów może powodować trudności. Brak jest konkretnych wytycznych dotyczących leczenia czaszkogardlaków. Podejście terapeutyczne pozostaje decyzją zespołu lekarzy, którzy powinni rozważyć wszystkie dostępne ścieżki leczenia. Szczególnie wybór między całkowitą resekcją a resekcją subtotalną z radioterapią może budzić wątpliwości. Nowe, obiecujące metody terapii celowanej wymagają dalszych badań klinicznych na dużą skalę.

Literatura

1. Müller H.L., Merchant T.E., Warmuth-Metz M., Martinez-Barbera J.P., Puget S., *Craniopharyngioma*, Nature Reviews. Disease Primers, 2019.
2. Hamblin R., Tsermoulas G., Karavitaki N., *Craniopharyngiomas*, Presse medicale, 2021.
3. Dogra P., Bedatsova L., Van Gompel J.J., Giannini C., Donegan D.M., Erickson D., *Long-term outcomes in patients with adult-onset craniopharyngioma*, Endocrine, 2022.
4. Moszczyńska E., Szalecki M., Pasternak-Pietrzak K., Jurkiewicz E., *Craniopharyngioma – epidemiology, pathogenesis, imaging, clinical symptoms*, 2017, Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism, 16(3), s. 205-220.
5. Castellanos L.E., Gutierrez C., Smith T., Laws E.R., Iorgulescu J.B., *Epidemiology of common and uncommon adult pituitary tumors in the U.S. according to the 2017 World Health Organization classification*, Pituitary, 2022, 25(1), s. 201-209.
6. Zacharia B.E., Bruce S.S., Goldstein H., Malone H.R., Neugut A.I., Bruce J.N., *Incidence, treatment and survival of patients with craniopharyngioma in the surveillance, epidemiology and end results program*, Neuro-Oncology, 2012, 14(8), s. 1070-1078.
7. Nielsen E.H., Feldt-Rasmussen U., Poulsen L., Kristensen L.O., Astrup J., Jørgensen J.O., Bjerre P., Andersen M., Andersen C., Jørgensen J., Lindholm J., Laurberg P., *Incidence of craniopharyngioma in Denmark (n = 189) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults*, Journal of Neuro-Oncology, 2011, 104(3), s. 755-763.
8. Olsson D.S., Andersson E., Bryngelsson I.L., Nilsson A.G., Johannsson G., *Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with*

- childhood onset: a population-based study in Sweden, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015, 100(2), s. 467-474.
9. Momin A.A., Recinos M.A., Cioffi G., Patil N., Soni P., Almeida J.P., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S., Recinos P.F., Kshetry V.R., *Descriptive epidemiology of craniopharyngiomas in the United States*, *Pituitary*, 2021, 24(4), s. 517-522.
 10. Zhou D., Zhang Y., Liu H., Luo S., Luo L., Dai K., *Epidemiology of nervous system tumors in children: a survey of 1,485 cases in Beijing Tiantan Hospital from 2001 to 2005*, *Pediatric Neurosurgery*, 2008, 44(2), s. 97-103.
 11. Zhang R., Shen W.Q., Zhou L.F., *Primary pediatric central nervous system tumors statistic: study of 763 cases in a single institution*, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2007, 87(7), s. 442-447.
 12. Wong T.T., Ho D.M., Chang K.P., Yen S.H., Guo W.Y., Chang F.C., Liang M.L., Pan H.C., Chung W.Y., *Primary pediatric brain tumors: statistics of Taipei VGH, Taiwan (1975-2004)*, *Cancer*, 2005, 104(10), s. 2156-2167.
 13. Bellil S., Limaiem F., Mahfoudhi H., Bellil K., Chelly I., Mekni A., Jemel H., Khaldi M., Haouet S., Zitouna M., Kchir N., *Descriptive epidemiology of childhood central nervous system tumours in Tunisia. experience of a single institution over a 15-year period (1990-2004)*, *Pediatric Neurosurgery*, 2008, 44(5), s. 382-387.
 14. Joó J.G., Rigó J.Jr., Sági Z., Timár B., *Foetal craniopharyngioma diagnosed by prenatal ultrasonography and confirmed by histopathological examination*, *Prenatal Diagnosis*, 2009, 29(2), s. 160-163.
 15. Kostadinov S., Hanley C.L., Lertsburapa T., O'Brien B., He M., *Fetal craniopharyngioma: management, postmortem diagnosis, and literature review of an intracranial tumor detected in utero*, *Pediatric and Developmental Pathology: The Official Journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 2014, 17(5), s. 409-412.
 16. Lonjon M., Dran G., Casagrande F., Vandenbos F., Mas J.C., Richelme C., *Prenatal diagnosis of a craniopharyngioma: a new case with radical surgery and review*, *Child's Nervous System: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 2005, 21(3), s. 177-180.
 17. He J., Zeng Z., Wang Y., Deng J., Tang X., Liu F., Huang J., Chen H., Liang R., Zan X., Liu Z., Tong A., Guo G., Xu J., Zhu X., Zhou L., Peng Y., *Characterization of novel CTNNB1 mutation in Craniopharyngioma by whole-genome sequencing*, *Molecular Cancer*, 2021, 20(1), s.168.
 18. Martinez-Barbera J.P., *Molecular and cellular pathogenesis of adamantinomatous craniopharyngioma*, *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2015, 41(6), s. 721-732.
 19. Apps J.R., Carreno G., Gonzalez-Meljem J.M., Haston S., Guiho R., Cooper J.E., Manshaei S., Jani N., Hölsken A., Pettorini B., Beynon R.J., Simpson D.M., Fraser H.C., Hong Y., Hallang S., Stone T.J., Virasami A., Donson A.M., Jones D., Aquilina K., Spoudeas H., Joshi A.R., Grundy R., Storer L.C.D., Korbonits M., Hilton D.A., Tossell K., Thavaraj S., Ungless M.A., Gil J., Buslei R., Hankinson T., Hargrave D., Goding C., Andoniadou C.L., Brogan P., Jacques T.S., Williams H.J., Martinez-Barbera J.P., *Tumour compartment transcriptomics demonstrates the activation of inflammatory and odontogenic programmes in human adamantinomatous craniopharyngioma and identifies the MAPK/ERK pathway as a novel therapeutic target*, *Acta Neuropathologica*, 2018, 135(5), s. 757-777.
 20. Andoniadou C.L., Matsushima D., Mousavy Gharavy S.N., Signore M., Mackintosh A.I., Schaeffer M., Gaston-Massuet C., Mollard P., Jacques T.S., Le Tissier P., Dattani M.T., Pevny L.H., Martinez-Barbera J.P., *Sox2(+) stem/progenitor cells in the adult mouse pituitary support organ homeostasis and have tumor-inducing potential*, *Cell Stem Cell*, 2013, 13(4), s. 433-445.

21. Martinez-Barbera J.P., Buslei R., *Adamantinomatous craniopharyngioma: pathology, molecular genetics and mouse models*, Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 2015, 28(1-2), s. 7-17.
22. Andoniadou C.L., Gaston-Massuet C., Reddy R., Schneider R.P., Blasco M.A., Le Tissier P., Jacques T.S., Pevny L.H., Dattani M.T., Martinez-Barbera J.P., *Identification of novel pathways involved in the pathogenesis of human adamantinomatous craniopharyngioma*, Acta Neuropathologica, 2012, 124(2), s. 259-71.
23. Brastianos P.K., Taylor-Weiner A., Manley P.E., Jones R.T., Dias-Santagata D., Thorner A.R., Lawrence M.S., Rodriguez F.J., Bernardo L.A., Schubert L., Sunkavalli A., Shillingford N., Calicchio M.L., Lidov H.G., Taha H., Martinez-Lage M., Santi M., Storm P.B., Lee J.Y., Palmer J.N., Adappa N.D., Scott R.M., Dunn I.F., Laws E.R. Jr, Stewart C., Ligon K.L., Hoang M.P., Van Hummelen P., Hahn W.C., Louis D.N., Resnick A.C., Kieran M.W., Getz G., Santagata S., *Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas*, Nature Genetics, 2014, 46(2), s. 161-165.
24. Schweizer L., Capper D., Hölsken A., Fahlbusch R., Flitsch J., Buchfelder M., Herold-Mende C., von Deimling A., Buslei R., *BRAF V600E analysis for the differentiation of papillary craniopharyngiomas and Rathke's cleft cysts*, Neuropathology and Applied Neurobiology, 2015, 41(6), s. 733-742.
25. Hölsken A., Sill M., Merkle J., Schweizer L., Buchfelder M., Flitsch J., Fahlbusch R., Metzler M., Kool M., Pfister S.M., von Deimling A., Capper D., Jones D.T., Buslei R., *Adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas are characterized by distinct epigenomic as well as mutational and transcriptomic profiles*, Acta Neuropathologica Communications, 2016.
26. Jia Y., Ma L., Cai K., Zhang B., Wu W., Xiao Y., Qiao N., Ru S., Cao L., Gao H., Gui S., *Immune infiltration in aggressive papillary craniopharyngioma: High infiltration but low action*, Frontiers in Immunology, 13, 2022.
27. Boekhoff S., Bison B., Eveslage M., Sowithayasakul P., Muller H.L., *Craniopharyngiomas presenting as incidentalomas: results of KRANIOPHARYNGEOM 2007*, Pituitary 22, 2019, s. 532-541.
28. Müller H.L., Emser A., Faldum A., Bruhnken G., Etavard-Gorris N., Gebhardt U., Oeverink R., Kolb R., Sörensen N., *Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2004, 89(7), s. 298-305.
29. Halac I., Zimmerman D., *Endocrine manifestations of craniopharyngioma*, Child's Nervous System: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery, 21(8-9), 2005, s. 640-648.
30. Müller H.L., Handwerker G., Wollny B., Faldum A., Sörensen N., *Melatonin secretion and increased daytime sleepiness in childhood craniopharyngioma patients*, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2002, 87(8), s. 3993-3996.
31. Feng Y., Ni M., Wang Y.G., Zhong L.Y., *Comparison of neuroendocrine dysfunction in patients with adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas*, Experimental and Therapeutic Medicine, 17, 2019, s. 51-56.
32. Zhou Z., Zhang S., Hu F., *Endocrine Disorder in Patients With Craniopharyngioma*, Frontiers in Neurology, 2021, 12, s. 737-743.
33. Pascual J.M., Prieto R., Castro-Dufourny I., Mongardi L., Rosdolsky M., Strauss S., Carrasco R., Barrios L., *Craniopharyngiomas Primarily Involving the Hypothalamus: A Model of Neurosurgical Lesions to Elucidate the Neurobiological Basis of Psychiatric Disorders*, World Neurosurgery, 2018, 120, s. 1245-1278.
34. Wan M.J., Zapotocky M., Bouffet E., Bartels U., Kulkarni A.V., Drake J.M., *Long-term visual outcomes of craniopharyngioma in children*, Journal of Neuro-Oncology, 2018, 137(3), s. 645-651.

35. Sartoretti-Schefer S., Wichmann W., Aguzzi A., Valavanis A., *MR differentiation of adamantinous and squamous-papillary craniopharyngiomas*, AJNR American Journal of Neuroradiology, 1997, 18(1), s. 77-87.
36. Curran J.G., O'Connor E., *Imaging of craniopharyngioma*, Child's Nervous System: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery, 2005, 21(8-9), s. 635-639.
37. Gabriel Z., Ning L., Eric O., Shakti R., Edward R.L., *Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: a review of clinical, imaging, and histopathological relationships*, Neurosurgical Focus FOC, 2010, 28(4).
38. Kinoshita Y., Yamasaki F., Tominaga A., Ohtaki M., Usui S., Arita K., Sugiyama K., Kurisu K., *Diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient on 3T MR imaging in the differentiation of craniopharyngiomas and germ cell tumors*, Neurosurgical Review, 2016, 39(2), s. 207-213.
39. Honegger J., Tatagiba M., *Craniopharyngioma surgery*, Pituitary, 2008, 11(4), s. 361-373.
40. Buchfelder M., Schlaffer S.M., Lin F., Kleindienst A., *Surgery for craniopharyngioma*, Pituitary, 2013, 16(1), s. 18-25.
41. Moszczyńska E., Szalecki M., Pasternak-Pietrzak K., *Metody leczenia czaszko gardłaka oraz powikłania ze szczególnym uwzględnieniem otyłości*, Endokrynologia Pediatryczna, 2017.16.3.60, s. 221-234.
42. Stripp D.C.H., Maity A., Janss A.J., Belasco J.B., Tochner Z.A., Goldwein J.W., Moshang T., Rorke L.B., Phillips P.C., Sutton L.N., Shu H.K., *Surgery with or without radiation therapy in the management of craniopharyngiomas in children and young adults*, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2004, 58(3), s. 714-720.
43. Regine W.F., Mohiuddin M., Kramer S., *Long-term results of pediatric and adult craniopharyngioma treated with combined surgery and radiation*, Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 1993, 27, s. 13-21.
44. Lin L.L., Naqa I.E., Leonard J.R., Park T.S., Hollander A.S., Michalski J.M., Mansur D.B., *Long-term outcome in children treated for craniopharyngioma with and without radiotherapy*, Journal of Neurosurgery. Pediatrics, 2008, 1, s. 126-130.
45. Caldarelli M., Massimi L., Tamburrini G., Cappa M., Di Rocco C., *Long-term results of the surgical treatment of craniopharyngioma: the experience at the Policlinico Gemelli, Catholic University, Rome*, Child's Nervous System: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery, 2005, 21, s. 747-757.
46. Kim S.D., Park J.Y., Park J., Lee J.B., Kim S.H., Lim D.J., *Radiological findings following postsurgical intratumoral bleomycin injection for cystic craniopharyngioma*, Clinical Neurology and Neurosurgery, 2007, 109(3), s. 236-241.
47. Hukin J., Steinbok P., Lafay-Cousin L., Hendson G., Strother D., Mercier C., Samson Y., Howes W., Bouffet E., *Intracystic bleomycin therapy for craniopharyngioma in children: the Canadian experience*, Cancer, 2007, 109(10), s. 2124-2131.
48. Cho S., Kim S.K., Wang K.C., Phi J.H., Cho B.K., *Vasculopathy after intracystic bleomycin administration for a recurrent cystic craniopharyngioma*, Journal of Neurosurgery. Pediatrics, 2012, 9, s. 394-399.
49. Lafay-Cousin L., Bartels U., Raybaud C., Kulkarni A.V., Guger S., Huang A., Bouffet E., *Neuroradiological findings of bleomycin leakage in cystic craniopharyngioma. Report of threecases*, Journal of Neurosurgery, 2007, 107, s. 318-323.
50. Dastoli P.A., Nicácio J.M., Silva N.S., Capellano A.M., Toledo S.R., Ierardi D., Cavalheiro S., *Cystic craniopharyngioma: intratumoral chemotherapy with alpha interferon*, Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2011, 69(1), s. 50-55.
51. Kilday J.P., Caldarelli M., Massimi L., Chen R.H., Lee Y.Y., Liang M.L., Parkes J., Naiker T., van Veelen M.L., Michiels E., Mallucci C., Pettorini B., Meijer L., Dorfer C., Czech T., Diezi M., Schouten-van Meeteren A.Y.N., Holm S., Gustavsson B., Benesch M.,

- Müller H.L., Hoffmann A., Rutkowski S., Flitsch J., Escherich G., Grotzer M., Spoudeas H.A., Azquikina K., Capra M., Jiménez-Guerra R., MacDonald P., Johnston D.L., Dvir R., Constantini S., Kuo M.F., Yang S.H., Bartels U., *Intracystic interferon-alpha in pediatric craniopharyngioma patients: an international multicenter assessment on behalf of SIOPE and ISPN*, *Neuro-Oncology*, 2017, 19(10), s. 1398-1407.
52. Sharma J., Bonfield C.M., Singhal A., Hukin J., Steinbok P., *Intracystic interferon- α treatment leads to neurotoxicity in craniopharyngioma: case report*, *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 2015, 16(3), s. 301-304.
53. Bailey S., Parkes J., *Intracystic interferon therapy in childhood craniopharyngioma: who, when and how?*, *Clinical Endocrinology*, 2015, 82, s. 29-34.
54. Roque A., Oda Y., *BRAF-V600E mutant papillary craniopharyngioma dramatically responds to combination BRAF and MEK inhibitors*, *CNS Oncology*, 2017, 6(2), s. 95-99.
55. Brastianos P.K., Santagata S., *ENDOCRINE TUMORS: BRAF V600E mutations in papillary craniopharyngioma*, *European Journal of Endocrinology*, 2016, 174(4), s. 139-144.
56. Rao M., Bhattacharjee M., Shepard S., Hsu S., *Newly diagnosed papillary craniopharyngioma with BRAF V600E mutation treated with single-agent selective BRAF inhibitor dabrafenib: a case report*, *Oncotarget*, 2019, 10(57), s. 6038-6042.
57. Himes B.T., Ruff M.W., Van Gompel J.J., Park S.S., Galanis E., Kaufmann T.J., Uhm J.H., *Recurrent papillary craniopharyngioma with BRAF V600E mutation treated with dabrafenib: case report*, *Journal of Neurosurgery*, 1-5, 2018.
58. Karavitaki N., Brufani C., Warner J.T., Adams C.B., Richards P., Ansong O., Shine B., Turner H.E., Wass J.A., *Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up*, *Clinical Endocrinology*, 2005, 62(4), s. 397-409.

Czaszkogardlaki – objawy, diagnostyka, leczenie

Streszczenie

Czaszkogardlaki są guzami łagodnymi, jednak mogą powodować szereg potencjalnie niebezpiecznych i uciążliwych dla pacjentów objawów, dlatego ważna jest odpowiednia diagnostyka oraz wdrożenie leczenia. Często stanowi to wyzwanie z powodu niespecyficznego charakteru zgłaszanych przez pacjentów symptomów. W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na podłoże genetyczno-molekularne tych nowotworów, starając się stworzyć nową ścieżkę leczenia, wymaga ona jednak szeroko zakrojonych badań klinicznych. Niniejszy rozdział ma na celu przybliżenie tych kwestii, opierając się na przeglądzie dostępnej literatury. Do przeglądu piśmiennictwa użyto bazy PubMed oraz Google Scholar.

Słowa kluczowe: czaszkogardlak, leczenie czaszkogardlaków, typ szklwiakowaty, typ brodawkowaty

Craniopharyngiomas – symptoms, diagnosis, treatment

Abstract

Craniopharyngiomas are benign tumors, though they can cause a number of potentially dangerous and burdensome symptoms for patients, which is why proper diagnosis and implementation of treatment are important. This is often a challenge due to the non-specific nature of the symptoms reported by patients. In recent years, more and more attention has been paid to the genetic and molecular basis of these cancers, trying to create a new treatment path, but it requires extensive clinical trials. This chapter aims to address these issues by reviewing the available literature. The PubMed and Google Scholar databases were used for the literature review.

Keywords: craniopharyngioma, treatment of craniopharyngioma, adamantinomatous CP, papillary CP

Ropień nadtwardówkowy rdzenia kręgowego – rzadkie schorzenie o niebezpiecznie wysokim ryzyku

1. Wstęp

Ropień nadtwardówkowy rdzenia kręgowego (ang. *spinal epidural abscess*, SEA) to rzadkie, ropne zakażenie ośrodkowego układu nerwowego obejmujące przestrzeń między oponą twardą rdzenia kręgowego a okostną kręgów [1]. Częstość występowania SEA waha się od 2 do 8 przypadków na 10 000 rocznie, przy czym szczyt zachorowań występuje u osób w wieku 60-70 lat [2, 3]. Szacuje się, że częstość występowania ropnia nadtwardówkowego rdzenia kręgowego znacząco wzrosła od lat 80. XX wieku. Jako przyczyny zwiększania się liczby zachorowań na SEA wymienić można nadużywanie narkotyków dożylnych oraz wzrost wieku populacji, liczby wykonywanych zabiegów kręgosłupa i ilości pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (ang. *Acquired Immune Deficiency Syndrome*, AIDS). Urazy kręgosłupa, cukrzyca, alkoholizm, nowotwory lub przewlekła niewydolność nerek również są wymieniane jako czynniki ryzyka wystąpienia tego schorzenia [2-6]. SEA został opisany po raz pierwszy w 1761 roku przez Giovanniego Morgagniego [7]. Objawy ropnia nadtwardówkowego rdzenia kręgowego nie są charakterystyczne i obejmują ból kręgosłupa, gorączkę i deficyty neurologiczne. Niestety, ze względu na mało wyróżniające się objawy, a przede wszystkim ból, który jest powszechny w okolicach kręgosłupa dla wielu schorzeń, skutkuje tym, że aż do 75% przypadków SEA jest błędnie diagnozowanych podczas pierwszej wizyty w zakładach opieki zdrowotnej. Warto zaznaczyć, że nieleczony ropień nadtwardówkowy rdzenia kręgowego może powodować znaczną chorobowość i śmiertelność, dlatego ogromne znaczenie ma wczesne rozpoznanie i odpowiednio szybkie włączone leczenie [8, 9]. Podstawą rozpoznania SEA jest prezentowany przez pacjenta obraz kliniczny, połączony z wynikami badań laboratoryjnych i radiologicznych, wskazujących na to schorzenie. Duże znaczenie w poprawie rozpoznawania i leczenia ropni odgrywa pojawienie się nowoczesnych technik radiologicznych, w tym obrazowania metodą rezonansu magnetycznego, który jest złotym standardem w tej chorobie, oraz tomografii komputerowej [10, 11].

¹ izabella.ryg@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

² tykwa.waldemar@icloud.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

³ iwanmagdalenawnmk@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

⁴ blazej.szymczuk@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

2. Epidemiologia

Ropień nadtwardówkowy rdzenia kręgowego jest infekcyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, która pojawia się stosunkowo rzadko. Częstość występowania waha się od 2 do 8 przypadków na 10 tysięcy hospitalizowanych pacjentów [3, 7]. Najnowsze badania donoszą, że częstość ta może wynosić nawet od 2 do 20 przypadków na 10 tysięcy wszystkich hospitalizacji rocznie [3, 12-14]. Poważny problem stanowi trudność w rozpoznawaniu SEA, ze względu na występowanie jako objawu bólu, który jest niezwykle powszechny dla szeregu innych schorzeń okolicy kręgosłupa. SEA może dotyczyć każdej grupy wiekowej, jednak jako szczyt zachorowań odnotowuje się wiek 60-70 lat [2, 3]. Najnowsze doniesienia wskazują współczynnik śmiertelności na poziomie 3,7-5% [7, 15]. Niestety, ponad 33% osób, które przeżyły SEA, zmaga się z trwałymi skutkami neurologicznymi [16].

3. Etiologia i patogenez

U pacjentów z ropniem nadtwardówkowym rdzenia kręgowego dochodzi do dostania się bakterii, rzadziej grzybów do przestrzeni nadtwardówkowej, powodując zakażenie [7]. Chociaż SEA może być powodowana przez niezliczoną liczbę organizmów, za większość przypadków (około 60-90%) odpowiada *Staphylococcus aureus*, przy czym coraz częściej występuje *S. aureus* oporny na metycylinę (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) [17, 18]. Wśród tlenowych pałeczek Gram-ujemnych, *Escherichia Coli* często powoduje SEA u pacjentów z zakażeniem dróg moczowych, podczas gdy *Pseudomonas aeruginosa* może być sprawcą ropnia nadtwardówkowego wśród pacjentów przyjmujących dożylnie narkotyki. Inne patogeny, takie jak prątki, w tym *Mycobacterium tuberculosis*, mają tendencję do atakowania pacjentów z immunosupresją, podczas gdy gatunki gronkowców inne niż *S. aureus* i grzyby, takie jak *Candida* są często związane z instrumentacją kręgosłupa [19].

Patogeny przedostają się do przestrzeni zewnątrzoponowej na trzy sposoby:

- rozsiew drogą krwiopochodną z pierwotnego ogniska;
- rozprzestrzenianie się poprzez ciągłość z sąsiednich zakażonych tkanek (np. z zapalenia kości i szpiku kręgow lub ropnia mięśnia lędźwiowego);
- bezpośrednia, zewnętrzna inokulacja w czasie interwencji neurochirurgicznej, nakłucia lędźwiowego, znieczulenia zewnątrzoponowego i innych zabiegów inwazyjnych – mechanizm jatrogeny [20].

Najczęstszym sposobem powstania SEA jest rozsiew hematogeny i odpowiada za 50% wszystkich przypadków choroby. Najczęstszym ogniskiem zakażenia, z którego bakterie migrują drogą naczyń krwionośnych do przestrzeni zewnątrzoponowej, jest skóra, układ oddechowy, układ moczowo-płciowy oraz jama ustna [17]. Rozprzestrzenianie się drobnoustrojów poprzez ciągłość z pobliskiego stanu zapalnego, np. stanowi około 30% przypadków SEA, a pozostałe przypadki przypisać można bezpośredniej inokulacji w czasie wykonywania procedur medycznych [9]. Warto podkreślić, że częstość występowania SEA po znieczuleniu podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym jest niezwykle rzadka i została zgłoszona w około 0,0002% procedur medycznych [21].

Do powstania ropnia nadtwardówkowego rdzenia kręgowego najczęściej dochodzi w okolicy klatki piersiowej i okolicy lędźwiowej. Obszary te cechują się większą przestrzenią nadtwardówkową oraz obecnością niskociśnieniowego układu żylnego – Botsona, który komunikuje się swobodnie z układem żylnym jamy brzusznej i miednicy [7, 22].

4. Objawy

Klasyczna prezentacja kliniczna SEA została opisana jako triada, do której należy gorączka, ból szyi lub pleców oraz deficyt neurologiczny. Co ciekawe, ta klasyczna triada występuje stosunkowo rzadko, bo jedynie w 8-15% przypadków [17, 23, 24]. Prawie 2/3 chorych zgłasza ból pleców jako objaw dominujący, natomiast drugim najczęstszym objawem jest osłabienie motoryczne, który odnotowuje się u 52% pacjentów [25]. Ból może być wywołany przez palpację lub uciskanie wyrostków kolczystych nakładających się na ropień nadtwardówkowy kręgosłupa. Ból może być również wywołany przez uniesienie wyprostowanej nogi w wyniku ucisku korzeni nerwów rdzeniowych. W miarę postępu choroby, u pacjentów pojawiają się deficyty neurologiczne zgodne z uciskiem rdzenia kręgowego lub opony twardej:

- osłabienie motoryczne;
- parastezje;
- zatrzymanie moczu;
- nietrzymanie stolca;
- porażenie [18, 22, 26-28].

Gorączkę zauważyć można tylko u 1/4 pacjentów [29]. Do nietypowych objawów SEA zaliczyć można ból brzucha lub ból w klatce piersiowej, który może być związany z umiejscowieniem ropnia w części piersiowej kręgosłupa [17].

W tabeli 1 przedstawiono poszczególne etapy progresji przebiegu choroby bez interwencji zewnętrznych, czyli naturalną historię choroby. Etap 4, czyli porażenie kończyn, obserwuje się u około 34% pacjentów. Warto zaznaczyć, że ze względu na mało wyróżniające się objawy, postawienie diagnozy SEA może się opóźnić. Bardzo istotne jest, by przy manifestacji przez pacjenta wyżej wymienionych objawów, zachować czujność i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę, która ułatwi postawienie rozpoznania i uchroni chorego przed progresją SEA do etapu IV, który jest poważnym i nieodwracalnym uszkodzeniem zdrowia.

Tabela 1. Etapy progresji ropnia nadtwardówkowego rdzenia kręgowego

Numer etapu	Obraz kliniczny
1	<ul style="list-style-type: none">• ból kręgosłupa• gorączka• tkliwość w rzucie ropnia
2	<ul style="list-style-type: none">• sztywność karku• ból korzeniowy
3	<ul style="list-style-type: none">• niedowład• zaburzenia czucia• zaburzenia czynności pęcherza moczowego lub jelit
4	<ul style="list-style-type: none">• porażenie kończyn

Źródło: [11, 18, 30].

5. Diagnostyka

Rozpoznanie ropnia nadtwardówkowego należy postawić szybko, ponieważ opóźnienie w leczeniu może spowodować nieodwracalne uszkodzenia neurologiczne lub nawet śmierć [2]. Podstawą rozpoznania SEA jest prezentowany przez pacjenta obraz kliniczny, połączony z wynikami badań laboratoryjnych i radiologicznych, wskazujących na to schorzenie [9].

5.1. Badania laboratoryjne

Leukocytoza występuje u 60-80% pacjentów z SEA [11, 18]. Białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*, CRP) i wskaźnik sedymentacji erytrocytów (ang. *erythrocyte sedimentation rate*, ESR) mają wyższą czułość i są prawie jednolicie podwyższone u pacjentów z SEA [18]. ESR w surowicy >30 mm/h oraz CRP w surowicy >10 mg/l mają czułość >95% [7]. Chociaż posiewy krwi pozwalają na wykrycie organizmu tylko u około połowy pacjentów z SEA, powinny być wykonywane rutynowo, ponieważ mogą być doskonałą wskazówką do wyboru antybiotyku, jeśli posiewy tkankowe nie są pomocne lub dostępne [32]. Posiewy płynu mózgowo-rdzeniowego są dodatnie, wykazując wzrost białek i pleocytozę, tylko w 25% przypadków, a ze względu na jednoczesne ryzyko zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub infekcji podtwardówkowej zaleca się ich wykonywanie wyłącznie podczas mielografii [25].

5.2. Badania obrazowe

Zaawansowane badania obrazowe mają fundamentalne znaczenie w diagnostyce SEA. Badanie rezonansu magnetycznego ze wzmocnieniem gadolinowym jest badaniem radiograficznym z wyboru w wykrywaniu SEA z ponad 90% czułością i specyficznością i jest złotym standardem diagnostycznym w tej jednostce chorobowej [18, 33]. Charakterystycznym objawem SEA w MR jest wysoka intensywność sygnału w obrazowaniu T2 zależnym (ang. *T2 – weighted imaging*, T2WI) i niska intensywność w obrazowaniu T1 zależnym (ang. *T1 – weighted imaging*, T1WI). Ropień wykazuje podobne sygnały o wysokiej intensywności jak płyny mózgowo-rdzeniowe, dlatego często są błędnie oceniane w przedkontrastowym T2WI. Przedkontrastowe T1WI jest przydatne w wykrywaniu zajęcia trzonu kręgu i dysku. Obrazy pokontrastowe są przydatne w określeniu lokalizacji anatomicznej i rozległości ropnia, a także obecności ucisku rdzenia kręgowego [34]. Innym badaniem możliwym do wykonania jest mielografia. Badanie to charakteryzuje się czułością zbliżoną do MRI. Jednak zwykle nie jest zalecana ze względu na jej inwazyjność związaną z podaniem dołędźwiowym środka cieniującego i możliwość nieumyślnego zanieczyszczenia przestrzeni podpajęczynówkowej [18]. Tomografia komputerowa z dożylnym podaniem kontrastu ma mniejszą czułość, szczególnie we wczesnych stadiach SEA i powinna być rozważana tylko wtedy, gdy nie istnieje możliwość wykonania rezonansu magnetycznego [18, 17]. W przypadku, gdy wstępne badania obrazowe nie są diagnostyczne, a wskaźnik podejrzenia SEA pozostaje wysoki, koniecznością jest powtórzenie badań obrazowych [18]. W wyjątkowych przypadkach można również rozważyć wykonanie jądrowych badań obrazowych. Trójfazowa tomografia kości z użyciem bisfosfonianów znakowanych Technetem Tc99m ma ograniczoną czułość i swoistość w rozpoznawaniu zapalenia kręgow, można ją jednak poprawić w połączeniu z tomografią z galem Ga67 [35]. Chociaż nie są one obecnie dostępne w handlu, skany z użyciem indu i biotyny mogą w przyszłości odgrywać rolę w diagnostyce SEA lub zapalenia kości kręgow, ponieważ wydaje się, że ten znacznik jest preferencyjnie pobierany przez bakterie i nie gromadzi się w normalnej kości [36]. Co ciekawe, tomografia emisyjna z pozytonem F-fluorodeoksyglukozy może być najbardziej użyteczna spośród badań obrazowania jądrowego w diagnostyce SEA, ponieważ badania wykazały doskonałe wyniki w różnicowaniu między infekcją a zmianami zwyrodnieniowymi [37].

5.3 Diagnostyka różnicowa

W tabeli 2 przedstawiono schorzenia, które należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej ropnia nadtwardówkowego rdzenia kręgowego.

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa ropnia nadtwardówkowego rdzenia kręgowego

Nazwa choroby
Przepuklina krążka międzykręgowego
Zwyrodnieniowe zwężenie kanału kręgowego
Zapalenie krążków międzykręgowych i zapalenie kości i szpiku
Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego
Ropień lędźwiowy
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zakażenie dróg moczowych
Odmiedniczkowe zapalenie nerek/ropień okołonerkowy
Zapalenie wsierdzia

Źródło: [25].

6. Leczenie

Szybkość progresji z jednego stadium do drugiego jest niezwykle zmienna [17]. Progresja ze stadium III do IV, związana z nieodwracalnym paraliżem, jest często szybka – najczęściej w ciągu 24 godzin. Antybiotyki należy podać niezwłocznie po pobraniu posiewów z krwi i innych możliwych źródeł zakażenia [38]. Istnieje zgodność, że złotym standardem leczenia ropnia nadtwardówkowego rdzenia kręgowego jest zabieg neurochirurgiczny wraz z systemową antybiotykoterapią [17, 22]. Metodą z wyboru jest laminektomia odbarczająca i oczyszczenie rany [22, 39]. Laminektomia polega na usunięciu części lub całości wyrostków kolczystych i łuków kręgów wraz z więzadłem żółtym, które przebiega między łukami kręgów w celu poszerzenia kanału kręgowego. Operacja pozwala na odsłonięcie od tyłu około połowy obwodu worka oponowego i poszerzenia otworów międzykręgowych w celu uwolnienia nerwów rdzeniowych od ucisku [40]. Dla dzieci z ropniem nadtwardówkowym rdzenia kręgowego laminotomia jest preferowaną opcją leczenia [25]. Instrumentowanie kręgosłupa w celu zapobieżenia przypuszczalnej niestabilności pooperacyjnej może być podjęte, ponieważ obserwuje się, że jest ono bezpieczne i wolne od poważnych powikłań infekcyjnych [41]. W niedawno opublikowanym artykule przeglądowym stwierdzono, że większość badaczy opowiada się za wczesnym (w ciągu 24 godzin od rozpoznania) zabiegiem operacyjnym ze względu na wysoki odsetek niepowodzeń oraz znaczne ryzyko zachorowalności (22% w przypadku trwałego porażenia) i śmiertelności (od 3% do 25%) przy samym leczeniu nieoperacyjnym [9, 41]. Warto podkreślić, że samo leczenie farmakologiczne może być preferowane u pacjentów z całkowitym niedowładem trwającym 72 godziny lub dłużej lub gdy operacja jest uważana za zbyt ryzykowną [11, 18, 26].

Zalecenia dotyczące czasu trwania antybiotykoterapii są bardzo zróżnicowane i wahają się od 4 do 16 tygodni w zależności od wielu czynników, w tym chorób współistniejących i jednoczesnej obecności zapalenia kości i szpiku kręgów [18]. Pacjenci z SEA wywołanym przez *M. tuberculosis* powinni otrzymywać leczenie od 6 miesięcy do 1 roku, stosując przykładowo izoniazyd i ryfampicynę. Warto zauważyć, że w jednym z badań stwierdzono 28% odsetek niepowodzeń w leczeniu u pacjentów z SEA wywołanym przez MRSA [42].

7. Rokowanie

Zasadniczym problemem SEA jest konieczność wczesnego rozpoznania [31]. Opóźnienie w rozpoznaniu SEA, rozumiane jako wielokrotne wizyty przed postawieniem ostatecznego rozpoznania i rozpoczęciem leczenia, może skutkować nasileniem osłabienia lub trwałym deficytem neurologicznym. Niestety nieodwracalny paraliż nadal dotyka od 4 do 22% pacjentów, głównie ze względu na opóźnienie diagnozy i nieoptymalne leczenie. Od 11 do 75% pacjentów jest początkowo błędnie diagnozowanych [17]. Blisko 5% pacjentów umiera z powodu sepsy lub innych powiązanych przyczyn [43]. W piśmiennictwie dostępne są ograniczone dane na temat powrotu do zdrowia po operacji neurochirurgicznej. Wyzdrowienie zależy od wielu czynników, w tym wieku, stanu zdrowia, chorób współistniejących i czasu do postawienia diagnozy. Jednak kluczowe znaczenie dla rekonwalescencji ma odpowiednio wczesne rozpoczęcie leczenia [44].

8. Podsumowanie

Ropień nadtwardówkowy kręgosłupa jest bardzo rzadkim schorzeniem, nadal stanowiącym wyzwanie dla klinicystów. Trwały deficyt neurologiczny albo śmierć, do których SEA może prowadzić, potęguje znaczenie szybkiego rozpoznania i odpowiednie wcześniej wdrożonego leczenia. Zarówno operacja neurochirurgiczna, jak i leczenie farmakologiczne dają dobre wyniki, jeżeli zostaną zrealizowane w odpowiednim czasie.

Literatura

1. Arko L., Quach E., Nguyen V., Chang D., Sukul V., Kim B.S., *Medical and surgical management of spinal epidural abscess: a systematic review*, Neurosurg Focus, 37(2).
2. Chao D., Nanda A., *Spinal epidural abscess: a diagnostic challenge*, American family physician, 65(7), 2002, s. 1341-1346.
3. Farber S.H., Murphy K.R., Suryadevara C.M. et al., *Comparing outcomes of early, late, and non-surgical management of intraspinal abscess*, J Clin Neurosci, 36, 2017, s. 64-71.
4. Lindner A., Warmuth-Metz M., Becker G., Toyka V.V., *Iatrogenic spinal epidural abscesses: early diagnosis essential for good outcome*, Eur J Med Res., 2, 1997, s. 201-5.
5. Barontini F., Conti P., Marellò G., Maurri S., *Major neurological sequelae of lumbar epidural anesthesia. Report of three cases*, Ital J Neurol Sci., 17, 1996, s. 333-9.
6. Colle I., Peeters P., Le Roy I., Diltoer M., D'Haens J., *Epidural abscess: case report and review of the literature*, Acta Clin Belg., 51, 1996, s. 412-6.
7. Sharfman Z.T., Gelfand Y., Shah P., Holtzman A.J., Mendelis J.R., Kinon M.D., Krystal J.D., Brook A., Yassari R., Kramer D.C., *Spinal Epidural Abscess: A Review of Presentation, Management, and Medicolegal Implications*, Asian Spine J, 14(5), 2020, s. 742-759.
8. Babu J.M., Patel S.A., Palumbo M.A., Daniels A.H., *Spinal Emergencies in Primary Care Practice*, Am J Med, 132(3), 2019, s. 300-306.
9. Bond A., Manian F.A., *Spinal Epidural Abscess: A Review with Special Emphasis on Earlier Diagnosis*, Biomed Res Int, 2016.
10. Komorowska-Jagielska K., Heleniak Z., Lichodziejewska-Niemierko M., Rutkowski B., *Ropień nadtwardówkowy okolicy lędźwiowej w przebiegu posocznicy odcewnikowej u chorego dializowanego otrzewnowo*, Forum Nefrologiczne, 5(1), 2012, s. 37-43.
11. Tompkins M., *Spinal epidural abscess*, J. Emerg. Med., 39 (3), 2010, s. 384-390.
12. Artenstein A.W., Friderici J., Holers A., Lewis D., Fitzgerald J., Visintainer P., *Spinal epidural abscess in adults: a 10-year clinical experience at a tertiary care academic medical center*, Open Forum Infect Dis, 3, 2016.

13. Vakili M., Crum-Cianflone N.F., *Spinal epidural abscess: a series of 101 cases*, Am J Med., 130, 2017, s. 1458-163.
14. Amadoru S., Lim K., Tacey M., Aboltins C., *Spinal infections in older people: an analysis of demographics, presenting features, microbiology and outcomes*, Intern Med J., 47, 2017, s. 182-8.
15. Du J.Y., A.J, Kim C.Y., Trivedi N.N., Ahn U.M., Ahn N.U., *30-Day mortality following surgery for spinal epidural abscess: incidence, risk factors, predictive algorithm, and associated complications*, Spine, 44, 2019, s. 500-509.
16. Soehle M., Wallenfang T., *Spinal epidural abscesses: clinical manifestations, prognostic factors, and outcome*, Neurosurgery, 51, 2002, s. 79-85.
17. Darouiche R.O., *Spinal epidural abscess*, N Engl J Med., 355, 2006, s. 2012-2020.
18. Sendi P., Bregenzer T., Zimmerli W., *Spinal epidural abscess in clinical practice*, Quarterly Journal of Medicine, 101(1), 2008, s. 1-12.
19. Kauffmann C.A., Pappas P.G., Patterson T.F., *Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections*, The New England Journal of Medicine, 368(26), 2013, s. 2495-2500.
20. Lener S., Hartmann S., Barbagallo G.M., Certo F., Thome C., Tschugg A., *Management of spinal infection: a review of the literature*, Acta Neurochir (Wien), 160, 2018, s. 487-96.
21. Chan Y.C., Dasey N., *Iatrogenic spinal epidural abscess*, Acta Chir Belg.
22. Rosc-Bereza K., Arkuszewski M., Ciach-Wysocka E., Boczarska-Jedynak M., *Spinal epidural abscess: common symptoms of an emergency condition. A case report*, Neuroradiol J., 26(4), 2013, s. 464-8.
23. Tahir M.Z., Hassan R.U., Enam S.A., *Management of an extensive spinal epidural abscess from C-1 to the sacrum. Case report*, J Neurosurg Spine, 13, 2010, s. 780-783.
24. Davis D.P., Wold R.M., Patel R.J. et al., *The clinical presentation and impact of diagnostic delays on emergency department patients with spinal epidural abscess*, J Emerg Med., 26, 2004, s. 285-91.
25. Reihnsaus E., Waldbaur H., Seeling W., *Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients*, Neurosurg Rev., 23(4), 2000, s. 175-204.
26. Curry W.T., Hoh B.L., Amin-Hanjani S., Eskandar E.N., *Spinal epidural abscess: clinical presentation, management, and outcome*, Surg Neurol., 63, 2005, s. 364-71.
27. Noy M.L., George S., *Unusual presentation of a spinal epidural abscess*, BMJ Case Reports, 2012.
28. Bremer A.A., Darouiche R.O., *Spinal epidural abscess presenting as intra-abdominal pathology: a case report and literature review*, Journal of Emergency Medicine, 26(1), 2004, s. 51-56.
29. Vakili M., Crum-Cianflone N.F., *Spinal epidural abscess: a series of 101 cases*, Am J Med., 130, 2017, s. 1458-1463.
30. Grabysa R., Moczulska B., *Nadtwardówkowy ropień rdzenia kręgowego penetrujący do przestrzeni zaostzewnowej u chorej z cukrzycą typu 2 – konieczność wczesnego rozpoznania i leczenia*, Pol. Arch. Med. Wewn., 118, 2008, s. 68-72.
31. Erşahin Y., *Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients*, Neurosurg Rev., 24(2-3), 2001, s. 156.
32. Darouiche R.O., Hamill R.J., Greenberg S.B., Weathers S.W., Musher D.M., *Bacterial spinal epidural abscess. Review of 43 cases and literature survey*, Medicine, 71(6), 1992, s. 369-385.
33. Nussbaum E.S., Rigamonti D., Standiford H., Numaguchi Y., Wolf A.L., Robinson W.L., *Spinal epidural abscess: a report of 40 cases and review*, Surgical Neurology, 38(3), 1992, s. 225-231.
34. Thurnher M.M., *Spinal infections*, [w:] *Spinal imaging: diagnostic imaging of the spine and spinal cord*, Van Goethem J., van den Hauwe L., Parizel P.M. (editors), Springer Berlin Heidelberg, 2007, s. 521-541.

35. Palestro C.J., *Radionuclide imaging of osteomyelitis*, Semin Nucl Med., 45, 2015, s. 32-46.
36. Lazzeri E., Erba P., Perri M. et al., *Scintigraphic imaging of vertebral osteomyelitis with ¹¹¹In-biotin*, Spine, 33, 2008, s. 198-204.
37. Fuster D., Sola O., Soriano A. et al., *A prospective study comparing whole-body FDG PET/CT to combined planar bone scan with ⁶⁷Ga SPECT/CT in the diagnosis of spondylodiskitis*, Clin Nucl Med., 37, 2012, s. 827-832.
38. Davis D.P., Salazar A., Chan T.C., Vilke G.M., *Prospective evaluation of a clinical decision guideline to diagnose spinal epidural abscess in patients who present to the emergency department with spine pain*, Journal of Neurosurgery: Spine, 14(6), 2011, s. 765-770.
39. Turner A., Zhao L., Gauthier P., Chen S., Roffey D.M., Wai E.K., *Management of cervical spine epidural abscess: a systematic review*, Ther Adv Infect Dis., 2019.
40. Estefan M., Munakomi S., Camino Willhuber G.O., *Laminectomy*, StatPearls Publishing, 2022.
41. Epstein N.E., *Timing and prognosis of surgery for spinal epidural abscess: A review*, Surg Neurol Int., 6(19), 2015, s. 475-86.
42. Dombrowski J.C., Winston L.G., *Clinical failures of appropriately-treated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections*, Journal of Infection, 57(2), 2008, s. 110-115.
43. Kang T., Park S.Y., Lee S.H., Park J.H., Suh S.W., *Spinal epidural abscess successfully treated with biportal endoscopic spinal surgery*, Medicine (Baltimore), 98(50), 2019.
44. Berwick B.W., Luo T.D., Sun K.W., Sharp R.A., Birkedal J.P., O'Gara T.J., *Epidural Abscess in the Lumbar Spine. A Single Institution's Experience With Nonsurgical and Surgical Management*, J Surg Orthop Adv., 28(3), 2019, s. 224-231.

Ropień nadtwardówkowy rdzenia kręgowego – rzadkie schorzenie o niebezpiecznie wysokim ryzyku

Streszczenie

Ropień nadtwardówkowy rdzenia kręgowego (ang. *spinal epidural abscess*, SEA) to rzadkie, ropne zakażenie ośrodkowego układu nerwowego obejmujące przestrzeń między oponą twardą rdzenia kręgowego a okostną kręgow. Do objawów schorzenia zaliczyć można gorączkę, ból wzdłuż kręgosłupa oraz deficyty neurologiczne. Stany obniżonej odporności, nadużywanie leków drogą dożylną, bakteriemia lub zabiegi lekarskie wykonywane w okolicy przykręgosłupowej mogą sprzyjać pojawieniu się ropnia nadtwardówkowego rdzenia kręgowego. SEA związany jest ze znaczną śmiertelnością. Szybka diagnoza i wczesne leczenie mają ogromne znaczenia dla uzyskania optymalnego wyniku klinicznego. Rozpoznawanie i leczenie ropni zewnątrzoponowych rdzenia kręgowego jest znacznie ułatwione dzięki pojawieniu się nowoczesnych technik radiologicznych, w tym tomografii komputerowej i obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Niniejsza praca przeglądowa ma na celu przybliżenie tematyki ropnia nadtwardówkowego rdzenia kręgowego, z uwzględnieniem etiologii, obrazu klinicznego, diagnostyki i leczenia tej jednostki chorobowej.

Słowa kluczowe: ropień nadtwardówkowy rdzenia kręgowego

Spinal epidural abscess – a rare condition with dangerously high risk

Abstract

Spinal epidural abscess (SEA) is a rare, purulent infection of the central nervous system involving the space between the dura mater of the spinal cord and the periosteum of the vertebrae. Symptoms of the condition include fever, back pain and neurological deficits. Immunocompromised states, intravenous drug abuse, bacteremia or medical procedures performed in the spinal periosteum can promote the appearance of spinal epidural abscess. SEA is associated with a significant mortality rate. Prompt diagnosis and early treatment are of paramount importance for optimal clinical outcome. The diagnosis and treatment of spinal epidural abscesses is greatly facilitated by the advent of modern radiological techniques, including computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI). This review paper aims to provide an overview of spinal epidural abscess, including the etiology, clinical presentation, diagnosis and treatment of this disease entity.

Keywords: spinal epidural abscess

Nowe strategie w leczeniu glejaka wielopostaciowego

1. Wprowadzenie

Glejak wielopostaciowy (łac. *glioblastoma multiforme*, GBM) jest jednym z najczęstszych i najbardziej złośliwych pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u dorosłych [1, 2]. Przypisuje się mu najwyższy, IV stopień złośliwości, według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) [1, 3]. GBM charakteryzują wysoce niepomyślnie rokowania, a przebieg choroby jest nagły. Towarzyszą mu objawy wyraźnie obniżające komfort życia. Rozwój choroby jest dynamiczny, odpowiedź na stosowane leczenie niewystarczająca, a umieralność wysoka. Średni czas przeżycia dla większości chorych od momentu rozpoznania to zwykle mniej niż kilkanaście miesięcy, przy czym dla prawie wszystkich chorujących wynosi on mniej niż 2 lata [1, 4, 5]. Rokrocznie choroba dynamicznie zbiera żniwo, zaś w medycynie dokonywane są nowe odkrycia. Perspektywa zastosowania nowoczesnych metod leczenia, takich jak m.in. immunoterapia, terapia genowa czy radioimmunoterapia, daje nadzieję znalezienia nowego sposobu na efektywniejsze leczenie chorych borykających się z GBM – poprawienia zarówno długości, jak i jakości życia pacjentów [6]. Celem poniższej pracy jest podjęcie próby dogłębnej analizy dostępnego piśmiennictwa odnośnie metod leczenia GBM, jakie na dzisiejszy dzień ma do zaoferowania medycyna oraz dokonanie opisu kierunków, w których nieustannie toczą się poszukiwania skuteczniejszych strategii leczenia tej choroby.

2. Charakterystyka GBM

2.1. Klasyfikacja

GBM należy do pierwotnych nowotworów OUN, zaliczanych do nowotworów neuroepitelialnych gleju gwiaździstego (tzw. gwiaździki). Jest jednym z najczęściej występujących nowotworów OUN u dorosłych, gdyż stanowi ok. 10-18% guzów wewnątrzczaszkowych oraz ok. 50-60% nowotworów gleju gwiaździstego [1]. Uznaje się, że GBM, podobnie jak pozostałe glejaki (ang. *gliomas*), powstaje z komórek progenitorowych astrocytów [6, 7]. GBM wykazuje duży stopień złośliwości, zarówno pod kątem klinicznym, jak i histopatologicznym z silną tendencją do nawrotów [1, 8]. Na podstawie różnic w profilu molekularnym, ściślej statusu mutacji IDH (ang. *isocitrate dehydrogenase*), wyróżnia się dwa podtypy GBM: GBM typu dzikiego (ang. *IDH-wild-type glioblastoma*), który stanowi ok. 90% wszystkich zachorowań, oraz GBM

¹ tatiana.henek@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

² kinga.krawczyk422@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

³ katarz123@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

⁴ kilianowskipl@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

z mutacją IDH (ang. *IDH – mutant glioblastoma*) [6, 10]. Oba podtypy cechuje proliferacja mikrokrążenia z możliwym powstawaniem obszarów martwicy ogniskowej, otoczonych strefą pseudopalisad [1, 11]. Budowa guza jest niejednorodna, w jego obrębie widoczne jest atypowe zróżnicowanie komórek o dużej aktywności proliferacyjnej. Glejaka charakteryzuje również jego naciekający charakter oraz znamienna skłonność do angiogenezy. Niektóre glejaki wykazują tak duży stopień unaczynienia, że mogą być mylone z malformacją naczyniową czy zawałem mózgu ze strefą nadmiernego przepływu krwi [1, 12].

Guzy mogą powstać w praktycznie dowolnym obszarze mózgu, natomiast najczęściej odnotowuje się występowanie w lokalizacji nadnamiotowej z tendencją do rozwoju w stronę podkorową [1]. Zgodnie z klasyfikacją WHO, GBM cechuje bardzo wysoki, IV stopień złośliwości [1, 3]. Około 50% GBM zajmuje więcej niż jeden płat półkuli lub jest obustronna. Nowotwór może wykazywać klasyczne nacieki przez ciało modzełkowe, tworząc glejaka obustronnego – tzw. glejaka motyla [12].

2.2. Etiologia i czynniki ryzyka

GBM jest schorzeniem o nieznanym etiologii. Ze względu na idiopatyczne podłoże, nie stwierdza się metod prewencji choroby [8]. Jednakże, mimo iż nie można jednoznacznie wskazać bezpośrednich czynników inicjujących transformację nowotworową w kierunku GBM, istnieją przesłanki o czynnikach ryzyka choroby. Zalicza się do nich przede wszystkim predyspozycje genetyczne (wykazano powiązania między skłonnością do powstania GBM a zespołem Li-Fraumeni, nerwiakowłókniakowatością, stwardnieniem rozsianym lub zespołem Turcota), przebytą radioterapię czy wiek pacjenta. Innymi czynnikami mogącymi sprzyjać rozwojowi glejaka są palenie tytoniu bądź kontakt z niektórymi substancjami zawartymi w pestycydach [1, 13, 14]. Również wirusy SV40, HHV-6 i CMV sprzyjają rozwojowi nowotworu [15-18].

2.3. Dane epidemiologiczne i rokowania

Roczna zapadalność na GBM określa się na poziomie ok. 3 zachorowań na 100 tys. osób [8]. Rokowania są wysoce niepomyślne. Dla większości chorych czas przeżycia, nawet przy poprawnie zastosowanym leczeniu, jest niezwykle krótki. Średnio czas przeżycia trwa jedynie kilkanaście miesięcy od momentu rozpoznania, mediana przeżycia wynosi 12 miesięcy, natomiast prawie każdy pacjent cierpiący na GBM, umiera w ciągu 2 lat od postawienia diagnozy. Tylko ok. 3-8% chorych przeżywa więcej niż 3 lata [1, 19, 20]. Największą zachorowalność odnotowuje się u pacjentów powyżej 64. roku życia. Z niewyjaśnionych przyczyn częstotliwość występowania GBM jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet [19, 21].

2.4. Diagnostyka, objawy i przebieg choroby

Diagnostyka GBM opiera się przede wszystkim na obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI), tomografii komputerowej (ang. *computed tomography*, CT), a także biopsji tkanki podejrzanej o patologiczne zmiany [13].

Choroba rozwija się i postępuje bardzo dynamicznie z wcześniej pojawiającą się manifestacją kliniczną. Początkowe oznaki są niespecyficzne. Zalicza się do nich bóle i zawroty głowy, mdłości, nudności i wymioty, napady padaczkowe, zmiany zachowania, częściową utratę pamięci, objawy towarzyszące udarowi mózgu czy nawet utraty przytomności [13, 22, 23]. W miarę postępu choroby, stan pacjenta szybko ulega znaczącemu pogorszeniu, a czas życia drastycznie skraca się.

3. Aktualne możliwości leczenia GBM

Obecnie, dostępne metody leczenia pacjentów z GBM obejmują przede wszystkim leczenie operacyjne oraz farmakologiczne, w połączeniu z radioterapią [8]. Strategia terapeutyczna opiera się na chirurgicznej resekcji guza, jednak ze względu na prawie stuprocentową skłonność nowotworu do nawrotów, metoda ta pozwala na wydłużenie życia jedynie o kilka miesięcy [24]. Obok leczenia operacyjnego stosowana jest chemioterapia z użyciem temozolomidu (ang. *Temozolomide*, TMZ), będącego pochodną dekarbazy, oraz regularna radioterapia [8, 25]. Stosując powyższe metody, udaje się osiągnąć tylko nieznaczne wydłużenie czasu życia pacjentów – zwykle do kilkunastu miesięcy (podczas gdy nieleczone GBM kończy się śmiercią po okresie ok. 3 miesięcy) [26]. Ze względu na fakt, że aktualne metody leczenia są niewystarczające i GBM wciąż pozostaje chorobą nieuleczalną, trwają poszukiwania nowych, bardziej efektywnych strategii terapeutycznych dla pacjentów z GBM.

4. Terapie dające nadzieję

Ze względu na nagły i agresywny przebieg choroby oraz wysoce niepomyślne rokowania, nieustannie poszukuje się szansy na znalezienie doskonalszej metody leczenia pacjentów z GBM. Ciągły postęp nauk medycznych daje nadzieję na znalezienie odpowiedzi m.in. w obszarze immunoterapii, terapii genowej czy też radioimmunoterapii.

4.1. Immunoterapia nowotworów

Immunoterapia nowotworów (ang. *cancer immunotherapy*) odgrywa coraz to istotniejszą rolę we współczesnej onkologii. W 2016 roku Amerykańskie Towarzystwo Badań Klinicznych (ang. *American Society of Clinical Oncology*, ASCO) uznało immunoterapię nowotworów za największe osiągnięcie w onkologii minionego roku. W 2018 roku naukowcom J.P. Allisonowi oraz T. Honjo została przyznana Nagroda Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii za wkład w rozwój immunoterapii onkologicznej. Mówi się, że współczesna onkologia zyskuje nowy oręż w walce z nowotworami, jaki stanowi właśnie immunoterapia i rozwijająca się prężnie kolejna gałąź medycyny – immunonkologia.

Immunoterapia nowotworów jest innowacyjną strategią leczenia, polegającą na modyfikacji czynności układu odpornościowego pacjenta, w celu zniszczenia komórek nowotworowych. Immunoterapię nowotworów zalicza się do immunoterapii swoistych (celowanych), ponieważ stosowane immunoglobuliny nakierowane są na zwalczanie konkretnego, ściśle określonego typu komórek. W tej metodzie wykorzystuje się przeciwciała monoklonalne (ang. *monoclonal antibodies*, mAb), skierowane przeciw komórkom zmienionym nowotworowo. Dzięki temu, że mAb otrzymywane są z jednego klonu limfocytów B, wszystkie wykazują jednakową swoistość wobec epitopu konkretnego antygeny oraz takie samo lub mocno zbliżone powinowactwo.

Wśród metod, z których korzysta immunoterapia nowotworów, można wyodrębnić przede wszystkim:

- terapię inhibitorami punktów kontrolnych (ang. *checkpoint inhibitors therapy*);
- terapię wirusami onkotycznymi (ang. *oncolytic virus therapy*);
- szczepionki przeciwnowotworowe (ang. *vaccine therapy*).

Do niewątpliwych zalet immunoterapii nowotworów zalicza się małą inwazyjność i niską toksyczność, w porównaniu z chemioterapią, ponieważ leki immunokompetentne

nie uszkadzają zdrowych tkanek, jak ma to miejsce w przypadku chemioterapii. Wyzwaniami natomiast pozostają przede wszystkim wysokie koszty produkcji odpowiednich leków immunokompetentnych oraz ustalenie precyzyjnych zasad kwalifikacji pacjentów, u których immunoterapia okazałaby się metodą skuteczną. Do tej pory immunoterapia znalazła już zastosowanie w leczeniu guzów litych. Aktualnie stosowana jest m.in. w leczeniu nowotworu nerki, chłoniaka Hodgkina, raka jelita grubego, czerniaka czy niedrobnokomórkowego raka płuca [27-29].

Aktualnie bada się możliwość zastosowania immunoterapii w leczeniu GBM. Według doniesień z 2014 roku stosowanie u chorych z GBM radioterapii, chemioterapii temozolomidem w połączeniu z bewacyzumabem (lek immunokompetentny) nie poprawiło czasu przeżycia u pacjentów z GBM. Co istotne, zaobserwowano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz utrzymanie jakości życia na porównywalnym poziomie, jednakże odsetek efektów niepożądanych był większy w przypadku stosowania bewacyzumabu niż placebo [30]. Trudność dla działania immunoterapii w tym wypadku stanowi nierzadko specyfika w budowie i funkcjonowaniu OUN. Głównym wyzwaniem dla immunoterapii pozostaje także zdolność zmienionych komórek do adaptacji do odpowiedzi immunologicznej i wykształcenia nowych metod obrony, obniżając skuteczność leczenia [31, 32].

Jednakże, obserwacje dotyczące mechanizmów odporności w OUN wykazały, że może on zawierać odpowiednie warunki do zastosowania immunoterapii nowotworów, pozostając więc obiecującą perspektywą przyszłości [9, 28].

4.2. Radioimmunoterapia

Radioimmunoterapia (ang. *radioimmunotherapy*) jest metodą wykorzystującą znakowane radioaktywnymi izotopami pierwiastków przeciwciała monoklonalne [1, 33]. Dowiedziono, że istotną rolę w procesie karcenogenezy odgrywa białko tenascyna C (TN-C). Ta glikoproteina, kodowana przez gen TNC, bierze również udział w rozwoju nowotworów OUN, zwłaszcza GBM [34, 35]. TN-C występuje fizjologicznie m.in. w okresie życia płodowego, służąc do poprawnego wykształcenia się układu nerwowego, jednak stopniowo jej aktywność zmniejsza się, by wzrosnąć, podczas karcenogenezy. TN-C przyczynia się do rozwoju nowotworu i zwiększenia jego inwazyjności, poprzez zwiększenie skłonności do angiogenezy w jego obrębie oraz niszczeniu macierzy zewnątrzkomórkowej [1, 36]. Uważa się, że TN-C mogłaby być potencjalnym biomarkerem, służącym wykryciu nowotworu. Co więcej, przeprowadzono badanie opisujące radioimmunoterapie GBM. W tej metodzie zastosowano przeciwciała monoklonalne znakowane jodem oraz itrem, skierowanego przeciw TN-C. Preparat podawano cyklicznie, po zastosowaniu leczenia operacyjnego i klasycznej radioterapii, uzyskując wydłużenie mediany czasu przeżycia z 18,9 do 25,3 miesiąca [36, 37].

5. Podsumowanie

GBM nadal pozostaje wyzwaniem neurochirurgii onkologicznej. Jest jednym z najczęstszych i najbardziej złośliwych nowotworów OUN. Choroba jest nieuleczalna o wysoce niepomyślnych rokowaniach i bardzo wysokiej umieralności. Obecnie stosowane metody terapii okazują się być niewystarczające. Przedmiotem szczególnych badań są obecnie innowacyjne metody leczenia nowotworów, takie jak terapia genowa, immunoterapia czy radioimmunoterapia. Sposoby te dają nadzieję na poprawienie rokowań pacjentów, borykających się z GBM, wydłużenie czasu przeżycia, bez znacznego

uszczerbku jego komfortu i zwiększenie przeżywalności wśród chorych. Prężnie rozwijające się gałęzie nauk medycznych i przyrodniczych, jak biologia molekularna czy immunoonkologia, są potencjalną perspektywą przyszłości leczenia GBM.

Literatura

1. Rojek A., Zub W.L., Waliszewska-Prosół M., Bładowska J., Obara K., Ejma M., *Wieloletnie przeżycie chorych z glejakiem wielopostaciowym – opisy przypadków*, Polski Przegląd Neurologiczny, 12(2), 2016, s. 107-115.
2. Ortega A., Nuño M., Walia S., Mukherjee D., Black K.L., Patil C.G., *Treatment and survival of patients harboring histological variants of glioblastoma*, Journal of Clinical Neuroscience, 10, 2014, s. 1709-1713.
3. McNamara C., Mankad K., Thust S., Dixon L., Limback-Stanic L., D'Arco F., Jacques T.S., Löbel U., *2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist*, Neuroradiology, 64, 2021.
4. Amer R.G., Ezz El Arab L.R., Abd El Ghany D., Saad A.S., Bahie-Eldin N., Swellam M., *Prognostic utility of lncRNAs (LINC00565 and LINC00641) as molecular markers in glioblastoma multiforme (GBM)*, Journal of Neuro-oncology, 2022 158(3), 435-444.
5. Stupp R. i wsp., *Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma*, 2005.
6. Tan A.C., Ashley D.M., López G.Y., Malinzak M., Friedman H.S., Khasraw M., *Management of glioblastoma: State of the art and future directions*, CA: A Cancer Journal for Clinicians, Jul, 2020.
7. Kumar A., Deopujari Ch., Karmarkar V. i wsp., *A case of glioblastoma multiforme with long term survival: Can we predict the outcome?* Turkish Neurosurg, 22, 2012.
8. Gallego O., *Nonsurgical treatment of recurrent glioblastoma*, Current Oncology, 22 (4), 2015.
9. Rodríguez-Camacho A., Flores-Vázquez J.G., Moscardini-Martelli J., Torres-Ríos J.A., Olmos-Guzmán A., Ortiz-Arce C.S., Cid-Sánchez D.R., Pérez S.R., Macías-González M.D.S., Hernández-Sánchez L.C., Heredia-Gutiérrez J.C., Contreras-Palafox G.A., Suárez-Campos J.J.E., Celis-López M.Á., Gutiérrez-Aceves G.A., Moreno-Jiménez S., *Glioblastoma Treatment: State-of-the-Art and Future Perspectives*, International Journal of Molecular Sciences, Jun 29, 23, 2022.
10. Aldape K., Zadeh G., Mansouri S., Reifenberger G., von Deimling A., *Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers*, Acta Neuropathologica, 129, 2015.
11. Walecki J., Chojnacka E., *Imaging diagnostic of brain tumors. Part I – neuroepithelial tumors*, Onkologia w Praktyce Klinicznej, 3, 2007.
12. Kazi A.Z., Joshi P.C., Kelkar A.B., Mahajan M.S., Ghawate A.S., *MRI evaluation of pathologies affecting the corpus callosum: A pictorial essay*, The Indian Journal of Radiology & Imaging, 23, 2013.
13. Young R.M., Jamshidi A., Davis G., Sherman J.H., *Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma*, Annals of Translational Medicine, June, 2015.
14. Alifieris C., Trafalis D.T., *Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment*, Pharmacology & Therapeutics, 152, 2015, s. 63-82.
15. Vilchez R.A., Kozinetz C.A., Arrington A.S., Madden C.R., Butel J.S., *Simian virus 40 in human cancers*, The American Journal of Medicine, 114, 2003, s. 675-684.
16. Chi J., Gu B., Zhang C., Peng G., Zhou F., Chen Y. et al., *Human herpesvirus 6 latent infection in patients with glioma*, The Journal of Infectious Diseases, 206, 2012.
17. Crawford J.R., Santi M.R., Thorarinsdottir H.K., Cornelison R., Rushing E.J., Zhang H. et al., *Detection of human herpesvirus-6 variants in pediatric brain tumors: association of viral antigen in low grade gliomas*, Journal of Clinical Virology, 46, 2009, s. 37-42.

18. McFaline-Figueroa J.R., Wen P.Y., *The Viral Connection to Glioblastoma*, Current Infectious Disease Reports, 19 (2), 2007.
19. Pan W., Ferguson S., Lam S., *Patient and treatment factors associated with survival among adult glioblastoma patients: a USA population-based study from 2000-2010*, Neurosciences Journal, 22, 2015, s. 1575-1581.
20. Amelot A., De Cremoux P., Quillien V., *IDH-Mutation is a weak predictor of long-term survival in glioblastoma patients*, Plos One, 10, 2015.
21. Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman H., Patil N., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S., *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016*, Neuro-Oncology, 11, 2019.
22. World Health Organization, *World Cancer Report 2014*, Chapter 5.16., 2014.
23. Alifieris C., Trafalis D.T., *Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment*, Pharmacology & Therapeutics, 152, 2015.
24. Van Meir E.G., Hadjipanayis C.G., Norden A.D., Shu H.K., Wen P.Y., Olson J.J., *Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma*, A Cancer Journal for Clinicians, 60, 2010, s. 166-193.
25. Khosla D., *Concurrent therapy to enhance radiotherapeutic outcomes in glioblastoma*, Annals of Translational Medicine, 4, 2016.
26. Schapira A.H., *Neurology and clinical neuroscience Philadelphia: Mosby Elsevier. p. 1336 Archived from the original on 2017-07-29*.
27. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.
28. Desbaillets N., Hottinger A.F., *Immunotherapy in Glioblastoma: A Clinical Perspective*, Cancers, 2021.
29. Mahmoud A.B., Ajina R., Aref S., Darwish M., Alsayb M., Taher M., AlSharif S.A., Hashem A.M., Alkayyal A.A., *Advances in immunotherapy for glioblastoma multiforme*, Frontiers in Immunology, Oct 12, 13, 2022.
30. Chinot O.L., Wick W., Henriksson R., Saran F., Nishikawa R., Carpentier A.F., Hoang-Xuan K., Kavan P., Cernea D., Brandes A.A., Hilton M., Abrey L., Cloughesy T., *Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma*, The New England Journal of Medicine, Feb 2014.
31. Khaddour K., Johanns T.M., Ansstas G., *The Landscape of Novel Therapeutics and Challenges in Glioblastoma Multiforme: Contemporary State and Future Directions*, Pharmaceuticals, 13, 2020.
32. Huang B., Li X., Li Y., Zhang J., Zong Z., Zhang H., *Current Immunotherapies for Glioblastoma Multiforme*, Frontiers in Immunology, Mar 2021.
33. Reulen H., Poepperl G., Goetz C. i wsp., *Long-term outcome of patients with WHO grade III and IV gliomas treated by fractionated intracavitary radioimmunotherapy*, Journal of Neurosurgery, 123, 2015, s. 760-770.
34. Siri A., Carnemolla B., Saginati M., Leprini A., Casari G., Baralle F., Zardi L., *Human tenascin: primary structure, pre-mRNA splicing patterns and localization of the epitopes recognized by two monoclonal antibodies*, May 1991.
35. Herold-Mende C., Mueller M.M., Bonsanto M.M., Schmitt H.P., Kunze S., Steiner H.H., *Clinical impact and functional aspects of tenascin-C expression during glioma progression*, The International Journal of Cancer, May 1991.
36. Mazur E., Kopczyńska E., Makarewicz R., *Potencjalne zastosowanie tenascyny C w diagnozowaniu i leczeniu nowotworów*, Journal of Oncology, 63, 2013.
37. Daniels D.A., Chen H., Hicke B.J., Swiderek K.M., Gold L., *A tenascin-C aptamer identified by tumor cell SELEX: systematic evolution of ligands by exponential enrichment*, Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A., 100 (26), 2003.

Nowe strategie w leczeniu glejaka wielopostaciowego

Streszczenie

Glejak wielopostaciowy należy do najbardziej powszechnych pierwotnych złośliwych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego o dynamicznym rozwoju i wysoce niepomyślnych rokowaniach. Obecnie dostępne metody leczenia, mimo ich poprawnego stosowania, pozwalają jedynie na niewielkie przedłużenie okresu życia pacjentów, bez znacznej poprawy jego jakości. Chorzy zwykle umierają do kilkunastu miesięcy od rozpoznania. Nadzieję na wydłużenie czasu życia oraz jego poprawę daje nieustanne poszukiwanie innowacyjnych metod leczenia w obszarze immunoterapii, terapii genowej, terapii celowanej, a także radioimmunoterapii. Na podstawie przeglądu dostępnego piśmiennictwa podjęto próbę opisu nowo powstających strategii leczenia GBM.

Słowa kluczowe: glejak wielopostaciowy, GBM, immunoterapia, terapia celowana, neuroonkologia

State-of-the-art treatment strategies for glioblastoma multiforme

Abstract

Glioblastoma multiforme is one of the most common primary malignant tumors of the central nervous system with a dynamic development and a highly unfavorable prognosis. The currently available methods of treatment, allow only a slight extension of the patients' life without a significant improvement in its quality. Patients usually die within several months from diagnosis. The continuous search for innovative treatment methods in the field of immunotherapy, gene therapy, targeted therapy and radioimmunotherapy gives hope for extending and improving life duration and comfort. Based on a research of the available literature, an attempt was made to describe the state-of-the-art and future perspectives of GBM treatment strategies.

Keywords: glioblastoma multiforme, GBM, immunotherapy, target therapy, neuro-oncology

HIV-encephalitis – aktualny przegląd wiedzy

1. Wprowadzenie

Wirus HIV (ang. *human immunodeficiency virus*), który doprowadza do zespołu nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immune deficiency syndrome*, AIDS) i przedwczesnej śmierci, został wyizolowany po raz pierwszy ponad 40 lat temu. Pod koniec 2021 roku na świecie żyło 38,4 mln osób z HIV, a zmarło 650 tysięcy z powodu chorób związanych z HIV. Najwięcej zachorowań obecnie odnotowuje się w krajach rozwijających się. Dziewięć krajów południowej Afryki zamieszkuje mniej niż 2% światowej populacji, ale obecnie stanowią one około jednej trzeciej światowych zakażeń wirusem HIV. Ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), który osłabia komórki układu odpornościowego, infekuje również ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i promuje bezpośrednią patologię neurotoksyczną i zaburzenia neurokognitywne, określane jako HAND (ang. *HIV-Associated Neurocognitive Disorder*) [1, 2]. Obraz kliniczny HAND waha się od bezobjawowego lub niewielkiego upośledzenia neurokognitywnego do ciężkiego otępienia, czyli encefalopatii HIV. Rozpoznanie opiera się na ocenie neuropsychiatrycznej oraz wykonaniu badań radiologicznych. Zastosowanie skojarzonej terapii antyretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, cART) jest najskuteczniejszą formą leczenia zapalenia mózgu wywołanego przez HIV. Rozwój cART spowodował wydłużenie oczekiwanej długości życia do norm populacyjnych dla pacjentów, którzy przestrzegają zaleceń dotyczących leczenia. HAND coraz częściej rozpoznawany jest w starzejącej się populacji stosującej długotrwałą cART. Prawie 20% osób zakażonych wirusem HIV na całym świecie nie jest diagnozowanych ani leczonych za pomocą ART. W krajach, gdzie dostęp do leczenia jest ograniczony lub u osób nieprzestrzegających zaleceń lekarskich, utrzymuje się wyższy wskaźnik zakażeń oportunistycznych OUN, zwłaszcza kryptokokowego i gruźliczego zapalenia opon mózgowych, toksoplazmowego zapalenia mózgu i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii [1, 3].

2. Patofizjologia

Zakażenie HIV może być przenoszone przez niektóre płyny ustrojowe, w tym krew, nasienie, preejakulat, wydzieliny z odbytu oraz pochwy i mleko matki. W związku z tym HIV można zarazić się poprzez kontakt seksualny, transfuzję krwi, dzielenie się jednorazowymi igłami przez narkomanów. Możliwa jest także transmisja wirusa z zakażonej matki na dziecko w trakcie ciąży. HIV dostaje się do układu nerwowego w początkowych stadiach zakażenia. RNA wirusa wykrywane jest w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF)

¹ kilianowskipl@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl>

² katarz123@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl>

³ tatiana.henek@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl>

⁴ kinga.krawczyk422@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl>

już po pierwszym tygodniu infekcji, natomiast zmiany w strukturach mózgu można zaobserwować po 3 miesiącach. Konkretnie regiony mózgu ulegają uszkodzeniu i utracie neuronów w związku z zakażeniem wirusem HIV: kora czołowa, istota czarna, mózdzek oraz skorupa [4].

HIV-encephalitis powstaje na podłożu dwóch mechanizmów: bezpośredniego działania neurotoksycznych białek HIV na neurony oraz pośrednio przez zakażony lub stymulowany immunologicznie mikroglej i MΦ. We wczesnej fazie infekcji, HIV przekracza barierę krew-mózg (ang. *blood brain barrier*, BBB) poprzez zainfekowane wcześniej monocyty. Następnie różnicują się one w makrofagi i zaczynają replikację wirusa, zwykle zakażając sąsiednie komórki mikrogleju. Astrocyty rzadziej ulegają zainfekowaniu. Uwalniane cytokiny z zainfekowanych monocytów, takie jak IL-1, TNF- α , TGF- β działają toksycznie na neurony. Ten mechanizm uznawany jest za najbardziej szkodliwy w patofizjologii HIV-encephalitis [4-7].

Wirus HIV nie może infekować i uszkadzać neuronów. Do tego celu wykorzystywane są białka wirusowe Tat i gp120 produkowane przez zainfekowane wirusem makrofagi. Białka te uwalniane są do przestrzeni zewnątrzkomórkowej z komórek zakażonych HIV. Następnie wychwytywane są one przez neurony i transportowane wzdłuż aksonów w dystalne części komórki. Neurotoksyczność białka Tat polega na przedłużonym wzroście wewnątrzkomórkowego wapnia, po którym następuje wzrost reaktywnych form tlenu i aktywacja kaspazy szlaku apoptozy neuronu [8].

Wykazano również, że zakażenie HIV na obwodzie ma wpływ na zwiększenie zapalenia w obrębie OUN i rozwój HIV-encephalitis. W przebiegu zakażenia w obrębie przewodu pokarmowego dochodzi do rozszczelnienia błony jelitowej i wzrostu translokacji bakterii do krwiobiegu. Taka translokacja mikrobiologiczna powoduje podwyższenie poziomu lipopolisacharydu (LPS) w osoczu, co dodatkowo zwiększa uogólniony stan zapalny i aktywację monocytów i MΦ. Aktywowane monocyty wytwarzają szereg cytokin zwiększających migrację komórek zapalnych do OUN oraz zwiększającą stężenie neuroprzekaźników pobudzających. Wzrost poziomu neuroprzekaźników pobudzających i nadmierna aktywacja receptorów N-metylo-D-asparagianu (NMDA) zwiększa stężenie wapnia w neuronach do poziomów toksycznych, które następnie upośledza funkcję mitochondriów oraz metabolizm energetyczny i ostatecznie prowadzi do nadmiernej produkcji wolnych rodników [4, 5].

3. Zaburzenia naczyniowo-mózgowe związane z HIV

Istnieje kilka mechanizmów udaru mózgu związanego z HIV. Są to przedwczesna miażdżycza tętnic, zakażenia oportunistyczne, zatorowość pochodzenia sercowego, koagulopatie i waskulopatie HIV [4].

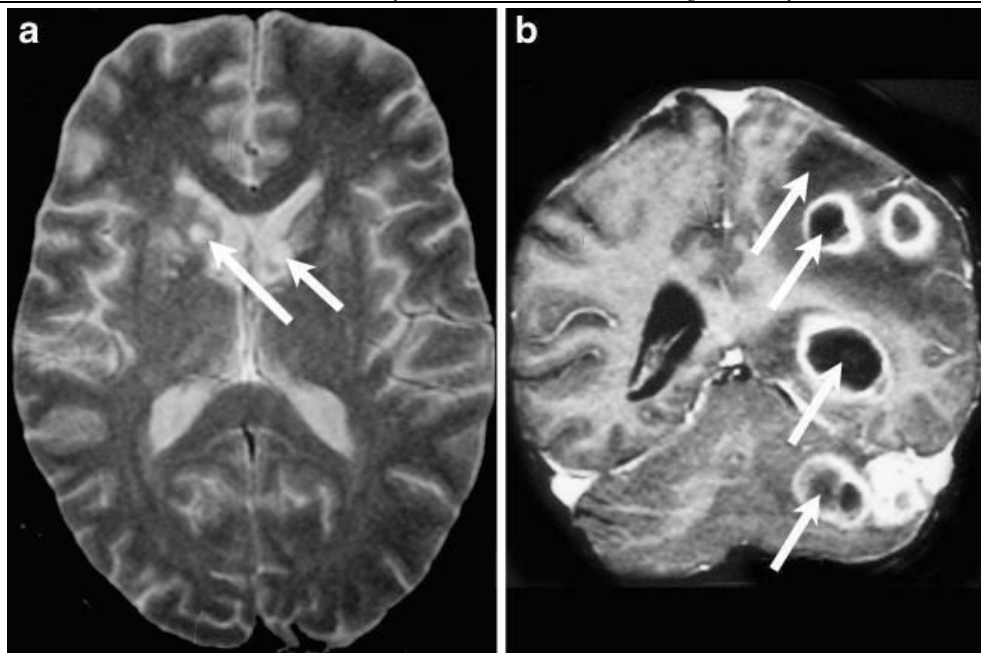
Starzejące się osoby zakażone wirusem HIV przewlekłe leczone terapią cART mają zwiększone zagrożenie wystąpienia incydentu naczyniowego w OUN. Powodem tego jest skojarzona ART, której działaniem niepożądanym jest podwyższenie cholesterolu i trójglicerydów. Ten problem częściej dotyczy inhibitorów proteaz niż innych grup leków przeciwwirusowych. W erze przed ART udar dotykał zwykle młodych osób z AIDS. Badania wykazały, że pacjenci z AIDS mają ponad trzykrotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia udaru niedokrwienego niż pacjenci niezakażeni wirusem HIV. Duża część udarów była spowodowana nowotworami złośliwymi i koagulopatiami związanymi z wirusem [9, 10].

Ciągła ekspozycja na szkodliwe białka wirusowe i stan zapalny uszkodza śródbłonek tętnic. Defekt śródbłonek wraz z hipercholesterolemią wywołaną przez cART sprzyja rozwojowi miażdżycy w tętnicach doprowadzających krew do mózgu. W wyniku przebudowy tętnic wywołanej wirusem HIV, zarówno tworzenie się skrzeplin w udarach niedokrwiennych, jak i prawdopodobnie pęknięcie tętniaków w udarach krwotocznych, może zostać przyspieszone. Udar niedokrwienny powoduje zatrzymanie mózgowego przepływu krwi i pozbawia tkankę mózgową niezbędnych składników odżywczych i tlenu. Proces ten skutkuje zmniejszeniem żywotności neuronów i wzrostem ekspresji cząsteczek adhezyjnych i cytokin, co prowadzi do naciekania tkanki przez leukocyty. Zdarzenia te mogą pojawić się już po 30 minutach od pierwotnej okluzji tętnicy mózgowej. Natomiast kilka dni po udarze odpowiedź immunologiczna stopniowo przechodzi w proces przeciwzapalny, kierowany przez regulatorowe limfocyty T, ale także wspomagany przez lokalną produkcję TGF- β i IL10 przez mikroglej, astrocyty i makrofagi [11].

Niektóre infekcje oportunistyczne, takie jak gruźlicze zapalenie opon mózgowych, kiła nerwowa i zapalenia naczyń wywołane wirusem ospy wietrznej i półpaśca, zwiększają ryzyko rozwoju udaru niedokrwiennego. Indukują one rozległe zapalenie OUN i naczyń mózgowych prowadzące do zapalenia wsierdza i stanu prozakrzepowego. Połączenie stanu zapalnego ścian tętnic z predyspozycją do tworzenia zakrzepów naraża osobę na znaczne ryzyko wystąpienia zakrzepicy tętniczej, która prowadzi do udaru niedokrwiennego. Warto zauważyć, że udary związane z tymi infekcjami różnią się od udarów naśladujących, zdefiniowanych jako stany inne niż naczyniowe, które objawiają się ostrym deficytem neurologicznym imitującym ostry udar niedokrwienny. Objawy naśladujące udar w PLWH zwykle występują jako zmiany zajmujące przestrzeń i obejmują toksoplazmozę OUN, gruźlicę OUN i ropnie mózgu [12].

4. Zakażenia oportunistyczne ośrodkowego układu nerwowego

Do najczęstszych zakażeń oportunistycznych OUN należą: toksoplazmowe zapalenie mózgu, pierwotny chłoniak OUN (ang. *Primary Central Nervous System lymphoma*, PCNSL), kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie wirusem cytomegalii (CMV), gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Choroby te zazwyczaj objawiają się u osób, u których liczba komórek limfocytarnych CD4+ wynosi <200 komórek/ μ l i są wynikiem reaktywacji pierwotnego zakażenia. Objawy kliniczne zakażeń oportunistycznych OUN są często niespecyficzne i są to np. bóle głowy, gorączka, drgawki, ogniskowe deficyty neurologiczne. Szerokie różnicowanie jest możliwe tylko za pomocą badań obrazowych (rys. 1) i analizy płynu mózgowo-rdzeniowego. Dlatego diagnoza jest szczególnie trudna w krajach rozwijających się z ograniczonymi testami laboratoryjnymi i neuroobrazowaniem oraz może być dodatkowo skomplikowana przez niedostateczne wykorzystanie nakłucia lędźwiowego w tych regionach [4, 13].



Rysunek 1. MRI głowy pacjenta z kryptokokowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (a) i toksoplazmatyczne zapalenie mózgu (b). Po lewej (a) obraz MR zależny od T2 pacjenta z kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych z obustronnymi zawałami jąder ogoniastych (białe strzałki). Po prawej (b) obraz MRI zależny od T1 pacjenta z toksoplazmozą. Strzałki wskazują jasne, liczne zmiany wzmacniające pierścienie, z wyraźnym otaczającym obrzękiem (ciemny, hipointensywny obszar). Zmiany te zwykle występują wokół zwojów podstawy mózgu, pnia mózgu i kory mózgowej [14]

cART jest najważniejszy sposobem zapobiegania zakażeniom oportunistycznym OUN, które umożliwia przywrócenie odporności komórkowej i zmniejsza ryzyko zakażeń oportunistycznych OUN wśród pacjentów z AIDS. W przypadku niektórych zakażeń, takich jak PML, PCNSL i gruźlica wielolekooporna, nie ustalono jeszcze terapii leczniczej. Dlatego profilaktyka i wczesna diagnostyka odgrywają zasadniczą rolę w ich leczeniu. Istnieją strategie dla pacjentów, którzy nie otrzymują cART lub nie przestrzegają zaleceń i obejmują one: unikanie ekspozycji, terapię przeciwbakteryjną lub szczepienia. Badania wykazały, że ART może zwiększyć przeżywalność w niektórych zakażeniach oportunistycznych, zwłaszcza w przypadku PML. W sytuacji toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego profilaktyka polega na podawaniu trimetoprimu z sulfametoksazolem. Natomiast w celu zapobiegania zakażeniu wirusem VZV, szczepienie jest zalecane dla pacjentów z liczbą komórek CD4+ wynoszącą co najmniej 200/ μ l, którzy nie byli wcześniej narażeni na VZV lub jest wiadome, że są seronegatywni w kierunku VZV [4, 15].

5. Zespół rekonstrukcji immunologicznej ośrodkowego układu nerwowego

Zespół rekonstrukcji immunologicznej (ang. *immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS) to niepożądana reakcja, która może wystąpić u pacjentów z wcześniej obniżoną odpornością podczas szybkiego przywracania funkcji odpornościowej w obecności patogenu lub obcego antygeny. Jest to istotne powikłanie związane z rozpoczęciem

leczenia cART. Często pojawia się w ciągu pierwszych 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu lub zmianie ART jako łagodna do umiarkowanej choroba, rzadko śmiertelna. Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest niska liczba komórek CD4+ i wysokie miano wirusa na początku leczenia, jak również niedawna diagnoza zakażenia oportunistycznego. IRIS dotyka około 25% pacjentów rozpoczynających leczenie przeciwretrowirusowe i chociaż zespół rekonstrukcji immunologicznej ośrodkowego układu nerwowego jest rzadkim przypadkiem w porównaniu z zajęciem innych układów narządów, wiąże się z najwyższą śmiertelnością.

Zespół rekonstrukcji immunologicznej może się objawiać w dwóch formach: paradoksalny IRIS, który charakteryzuje się nawrotem wcześniej rozpoznanego i leczonego zakażenia oportunistycznego, oraz demaskujący IRIS manifestujący się zapalnym obrazem nowo rozpoznanej infekcji oportunistycznej. IRIS wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu i śmiertelnością na poziomie 4,5%. Najwyższe wskaźniki śmiertelności (13-75%) zaobserwowano wśród pacjentów z IRIS ośrodkowego układu nerwowego [4, 16].

Najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi związanymi z IRIS ośrodkowego układu nerwowego to: gruźlica, kryptokokowe zapalenie mózgu i postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML). Paradoksalny IRIS stwierdzono u 6% do 45% chorych z kryptokokowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych po rozpoczęciu ART. Wysokie miano antygenu kryptokokowego w surowicy i poziom immunosupresji na początku leczenia przeciwretrowirusowego są głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia objawów IRIS. Wśród zdiagnozowanych śmiertelność jest bardzo wysoka i wynosi ponad 50%. Dlatego u pacjentów, u których rozwinęła się ujawniająca się kryptokokoza, zalecany jest skrining antygenu kryptokokowego przed rozpoczęciem ART oraz zapobiegawcza terapia flukonazolem w przypadku chorych z liczbą komórek CD4+ mniejszą niż 100 komórek/ μ l. Decyzja o czasie rozpoczęcia terapii przeciwretrowirusowej jest bardzo trudna i lekarze muszą rozważyć ryzyko wystąpienia IRIS oraz wysoką śmiertelność związaną z odroczeniem leczenia przeciwretrowirusowego u pacjentów z zaawansowanym HIV [4, 16, 17]. IRIS związana z gruźlicą (ang. *tuberculosis-Immune reconstitution inflammatory syndrome*, TB-IRIS) jest najczęstszą przyczyną pogorszenia stanu OUN u pacjentów w ciągu pierwszego roku od rozpoczęcia ART. Ujawnia się zazwyczaj później niż inne formy IRIS, często po 5-10 miesiącach od rozpoczęcia terapii przeciwretrowirusowej. TB-IRIS bywa trudny do odróżnienia od gruźlicy lekoopornej. Należy go podejrzewać u pacjentów, u których początkowo leczenie przeciwgruźlicze jest efektywne i następuje pogorszenie po rozpoczęciu cART. Paradoksalna TB-IRIS ośrodkowego układu nerwowego często charakteryzuje się objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zapalenia opon mózgowych oraz zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym. Wskaźnik śmiertelności jest wysoki i wynosi od 12 do 25%. Optymalny czas rozpoczęcia cART u pacjentów leczonych z powodu gruźliczego zapalenia opon mózgowych nadal nie jest jasny i trwają badania w tym kierunku [4, 16, 18]. Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML) to choroba demielinizacyjna mózgu wywołana przez wirusa poliomawirusa JC. Częstość występowania u osób z zaawansowanym zakażeniem HIV to 3-5%, natomiast u 16% pacjentów rozwija się PML w przebiegu IRIS po rozpoczęciu leczenia ART. Objawia się niedowładem połowicznym, ataksją i utratą pamięci. Obrazowanie MRI pokazuje obustronne, asymetryczne ogniska demielinizacji bez efektu masy w okolicy okołokomorowej i podkorowej. W celu odróż-

nienia PML od PML w przebiegu IRIS wykonuje się MRI z dodatkiem środka kontrastowego, a w ostateczności biopsję mózgu [4].

Nie należy przerywać ART u pacjentów z IRIS, z wyjątkiem przypadków zagrażających życiu, zwykle związanych z OUN-IRIS, w których kortykosteroidy nie spowodowały poprawy. Kortykosteroidy są związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju mięsaka Kaposiego lub pogorszenia wcześniej istniejącej choroby wśród pacjentów z HIV. Marawirok, czyli inhibitor CCR5 był stosowany w leczeniu IRIS związanej z PML, ponieważ bezpośrednie leczenie wirusa JC nie jest dostępne, a leczenie kortykosteroidami może osłabiać odpowiedź immunologiczną. Dane z przeprowadzonych badań z wykorzystaniem tego leku są niewystarczające, aby zalecić jego stosowanie [16].

6. Diagnostyka zaburzeń OUN w przebiegu HIV-encephalitis

Do oceny ryzyka wystąpienia chorób OUN związanych z HIV istotna jest liczba limfocytów T CD4+ w surowicy. U pacjentów z liczbą komórek $<200/\text{mm}^3$ istnieje większe ryzyko encefalopatii HIV, zakażeń oportunistycznych i pierwotnego chłoniaka OUN (PCNSL). W diagnostyce niektórych chorób OUN zaleca się oznaczanie przeciwciał w surowicy krwi lub płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF), testy reakcji łańcuchowej polimerazy w płynie mózgowo-rdzeniowym i płynie mózgowo-rdzeniowym lub posiewy krwi. Niektóre przypadki mogą wymagać biopsji mózgu w celu potwierdzenia lub leczenia empirycznego [15].

Od czasu stosowania cART w leczeniu zakażenia wirusem HIV spadło znaczenie testów neuropsychiatrycznych w diagnostyce HAND. Spowodowane jest to spadkiem odsetka ciężkich otępień wywołanych HIV-encephalitis i przewagą łagodnej formy, która jest trudniejsza do wykrycia w tego rodzaju testach. Nie jest to idealna forma diagnostyki, ponieważ testy te nie są ani czułe, ani specyficzne dla zaburzeń otępiennych związanych z HIV. Należy również zwrócić uwagę na interpretację tego rodzaju testów, ponieważ wymaga ona uwzględnienia pochodzenia społecznego i ekonomicznego pacjentów [1, 19]. Dokładniejszą ocenę stanu OUN w przebiegu HIV-encephalitis umożliwia badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. W ocenie płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się wówczas niewielką cytozę jednojądrzastą, nieznacznie podwyższone lub prawidłowe stężenie białka i glukozy. Pacjenci i lekarze niechętnie podchodzą do wykonywania tego badania ze względu na potrzebę wykonania nakłucia lędźwiowego w celu pobrania CSF. Jedynymi przeciwwskazaniami do przeprowadzenia punkcji lędźwiowej i pobrania płynu są: nieprawidłowe krzepnięcie krwi, wzmożone ciśnienie śródczaszkowe czy zakażenie skóry w miejscu wkłucia. Zdarzają się nieliczne przypadki, gdy wirus HIV pojawia się w płynie mózgowo-rdzeniowym, zwiastując nowe objawy neurologiczne, mimo ciągłej terapii przeciwwirusowej. Zjawisko to nazywane jest ucieczką immunologiczną wirusa i stanowi sygnał o powstaniu oporności wirusa na leczenie. Znaczenie markerów stanu zapalnego w CSF jest niewielkie, ze względu na utrzymujący się ich podwyższony poziom mimo stosowania cART. W bardziej zaawansowanych postaciach choroby w CSF pojawiają się markery uszkodzenia neuronów, czyli białka tau i neurofilamentu lekkiego [1].

Do obrazowania zmian w przebiegu HIV-encephalitis wykorzystuje się badanie rezonansu magnetycznego mózgu (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) ze względu na jego małą inwazyjność, lepszą czułość i wysoką powtarzalność. W celu diagnostyki zaburzeń neurokognitywnych jest wykorzystywana technika spektroskopii rezonansu

magnetycznego (ang. *magnetic resonance spectroscopy*, MRS). Badania tego typu były wykonywane przed erą cART, jak i po. Umożliwiają one ocenę wskaźników metabolitów, które wskazują funkcję neuronów np. N-acetyloasparaginy lub stan zapalny np. cholina i mioinozytol w porównaniu do markera referencyjnego, którym jest kreatyna. W czasach przed stosowaniem cART badanie potwierdzało obniżenie stosunku N-acetyloasparaginy do kreatyny i wzrost stosunku choliny do kreatyny. Obecnie przy szerokim zastosowaniu terapii przeciwretrowirusowej poziomy obu wskaźników uległy normalizacji [1, 19]. Na szczególne zainteresowanie zasługują dwie techniki MRI: analiza wolumetryczna i obrazowanie dyfuzyjne (ang. *diffusion tensor imaging*, DWI). Dzięki nim można ujawnić zmiany tkanki mózgowej w obszarach podkorowych i korowych. Zmiany te mogą narastać w trakcie serokonwersji zakażenia HIV, jak również po rozpoczęciu cART. Technika DWI określa dyfuzję cząsteczek wody w neuronach istoty białej, szczególnie w ciele modzelowatym. Zakażenie wirusem HIV powoduje spadek średniej dyfuzji i wzrost anizotropii. Nowo wprowadzona metoda znakowania spinów krwi tętniczej może okazać się odpowiednia do oceny skuteczności metody leczenia HIV-encephalitis. Znakowanie spinu krwi tętniczej pozwala na nieinwazyjny pomiar mózgowego przepływu krwi, który jest powiązany również z metabolizmem neuronów mózgu. Zmniejszenie mózgowego przepływu krwi pojawia się wkrótce po serokonwersji i jego wartości były równoważne wartościom przepływu krwi przez mózg pacjentów seronegatywnych w stosunku do HIV, ale starszych o 15-20 lat. Zastosowanie cART nie prowadzi do pełnej normalizacji wartości tego parametru [1, 19].

7. Leczenie zaburzeń OUN w przebiegu HIV-encephalitis

Obecnie istnieje ponad 30 leków przeciwretrowirusowych stosowanych w terapii zakażenia wirusem HIV zatwierdzonych przez amerykańską FDA (ang. *Food and Drug Administration*), które stały się dostępne od 1987 roku. Dzięki terapii antyretrowirusowej częstość występowania encefalopatii HIV została zmniejszona do 5%, natomiast występowanie łagodnej postaci HAND nadal utrzymuje się na wysokim poziomie. Najczęstszymi przyczynami tego problemu są: niepełna penetracja leków antyretrowirusowych do ośrodkowego układu nerwowego i wynikająca z tego niedostateczna supresja wirusowa, lekooporne wirusy HIV w OUN, uszkodzenie neuronów z powodu ciągłej replikacji wirusa w OUN, neurotoksyczne działania niepożądane cART, jak również inne czynniki upośledzające funkcje poznawcze [20, 21].

Pierwszy lek przeciwretrowirusowy, znany pod nazwą azydetymidyna lub zydowudyna (AZT), został odkryty w 1985 roku. Pierwotnie został zsyntetyzowany jako potencjalny środek przeciwnowotworowy, ale wykazał również możliwość hamowania replikacji HIV *in vitro*. Po pojawieniu się oporności wirusa na AZT opracowano inne nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy [20]. Leki antyretrowirusowe są klasyfikowane na podstawie mechanizmu działania i obecnie obejmują: nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse-transcriptase inhibitors*, NRTI), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. *non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors*, NNRTI), inhibitory proteazy (ang. *protease inhibitor*, PI), inhibitory integrazy transferu nici (ang. *integrase strand transfer inhibitors*, INSTI), inhibitor fuzji (ang. *fusion inhibitor*, FI) i dwa inhibitory wejścia (ang. *entry inhibitors*, EI). Ponadto w terapii leczenia HIV stosowane są również dwa leki: lekirytonawir

(RTV) i kobicystat (COBI). Wykorzystywane są one jako środki wzmacniające właściwości farmakokinetyczne innych leków przeciwretrowirusowych. Obecnie wszystkie wytyczne rekomendują dwulekową cART, która opiera się na stosowaniu dwóch leków z różnymi mechanizmami hamowania replikacji wirusa, np. INSTI w połączeniu z NRTI [20].

Schematy skojarzonej terapii antyretrowirusowej HIV-encephalitis powinny zawierać leki zdolne do penetracji OUN, np. zydowudyna, stawudyna, efawirenz, abakawir, nevirapina, indynawir oraz lopinawir podawany razem z rytonawirem. Lepsza penetracja OUN przez leki antyretrowirusowe prowadzi do większej supresji HIV w mózgu i poprawy efektów neurokognitywnych. Prowadzone są obiecujące badania z wykorzystaniem nanotechnologii, które umożliwiłyby przenoszenie cART przez barierę krew-mózg. Do transportu nanocząsteczek zawierających środki przeciwretrowirusowe wykorzystano monocyty i makrofagi, które dostarczyłyby lek do docelowych tkanek zainfekowanych wirusem w OUN. Ponadto wykorzystanie biodegradowalnych i nietoksycznych nanocząstek może dodatkowo chronić lek przed degradacją, wydłużyć okres półtrwania w krążeniu i wykazywać lepsze profile farmakokinetyczne oraz obniżać toksyczność [22, 23]. W grudniu 2013 roku w programie United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) przedstawiono strategię „90-90-90”, która zakładała, że do 2020 roku 90% osób zakażonych HIV na świecie zostanie zdiagnozowanych, 90% z nich otrzyma cART, a 90% leczonych pacjentów będzie miało niewykrywalną wiramię HIV. Takie postępowanie miało przyczynić się do ograniczenia transmisji tego wirusa w populacji i do zakończenia epidemii HIV do 2030 roku. W ostatnim czasie wyznaczono dodatkowy cel 90% osób skutecznie leczonych antyretrowirusowo z utrzymaną dobrą jakością życia [24].

Do poprawienia funkcji poznawczych u pacjentów z HIV oprócz leków przeciwretrowirusowych można zastosować terapię wspomagającą zawierającą selegilinę, memantynę i sole litu. Memantyna jest antagonistą receptorów NMDA, który jest zwykle stosowany w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych związanych z chorobą Alzheimera o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Badania wykazały, że 12-tygodniowy schemat leczenia memantyną może pomóc w zapobieganiu śmierci neuronów indukowanej przez białka wirusowe gp120 i Tat, jednak efekt ten nie był widoczny po 48 tygodniach stosowania leku. Lit stosowany jest jako środek neuroprotektoryjny o aktywności przeciwapoptycznej. Zapobiega uszkodzeniu neuronów poprzez kilka mechanizmów: stabilizację neuronalnych kanałów sodowych i potasowych, redukcję procesów prozapalnych oraz moduluje białka związane bezpośrednio z apoptozą. Jednak żaden z tych leków nie wywarł istotnego klinicznie korzystnego efektu [22, 25].

8. Neurotoksyczne skutki leczenia HIV

Większa kontrola replikacji wirusa na obwodzie i skuteczna terapia infekcji oportunistycznych skutecznie przedłużają przeżycie pacjentów z HIV, ale obecne schematy cART w dużej mierze nie chronią przed HAND ani nie odwracają choroby. Wydłużenie życia pacjentów z AIDS stosujących terapię cART spowodowało wzrost częstości występowania demencji [20]. Negatywny wpływ leków antyretrowirusowych polega m.in. na zaburzeniu funkcji mitochondriów poprzez zmiany w transporterach błonowych, kinazach mitochondrialnych i przez hamowanie mitochondrialnej polimerazy γ . Leki antyretrowirusowe mogą prowadzić do szerokiego spektrum działań niepożądanych. Czasami

prowadzą do problemów z przestrzeganiem zaleceń, zmianą schematu leczenia lub zaprzestaniem stosowania terapii przez pacjentów.

Zydowudyna i abakawir to leki z grupy NRTI, które są podstawą w terapii leczenia HIV-encephalitis. Mogą powodować miopatię i zaburzenia psychiatryczne, jednakże w porównaniu do innych leków z tej grupy rzadko wywołują neuropatię obwodową. Lekiem z najwyższym wskaźnikiem działań niepożądanych ze strony OUN jest należący do grupy NNRTI efawirenz. Według badań 50% pacjentów doświadczyło bezsenności, splątania, lęku lub depresji podczas stosowania tego leku. Natomiast inhibitory proteazy uważa się za stosunkowo słabo neurotoksyczne, ale spowodowana przez tę grupę leków hiperlipidemia, zwiększa ryzyko udarów mózgu. Inhibitory integrazy transferu nici (INSTI), takie jak raltegrawir, dolutegrawir oraz elutegrawir, od niedawna stały się bardziej dostępne w krajach rozwijających się. Mają podobny profil działań niepożądanych do efawirenu, lecz częstość ich występowania jest znacznie mniejsza, przez co odstawienie tych leków bywa rzadsze. Rytonawir i kobicystat stosuje się jako środki nasilające właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteaz. Oba leki działają poprzez hamowanie metabolizmu izoenzymu CYP3A, dzięki temu możliwe jest obniżenie dawki inhibitorów proteaz [4, 20, 26].

Polipragmazja i choroby współistniejące są nieuniknione w starzejącej się populacji pacjentów z HIV, co zwiększa ryzyko interakcji między sobą. W rzeczywistości osoby zakażone wirusem HIV mają zwiększone ryzyko zaburzeń psychicznych i neurologicznych, a także chorób układu krążenia, wątroby, nerek czy osteoporozy. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wzrasta wraz ze wzrostem liczby leków. Prawie 50% osób starszych przyjmuje jeden lub więcej leków, które nie są konieczne z medycznego punktu widzenia. Interakcje między lekami mogą opóźniać, zmniejszać lub zwiększać wchłanianie leków, zmniejszając lub zwiększając w ten sposób ich skuteczność i powodując działania niepożądane. Przykładem jest wpływ inhibitorów proteazy i niektórych NNRTI na farmakokinetykę zarówno metadonu i naloksonu, przez co wymagane jest zwiększenie dawki tych opioidów [20].

W osiągnięciu aktywnej supresji wirusowej i zapewnieniu wczesnego rozpoczęcia leczenia ważne jest, aby wziąć pod uwagę nie tylko wydłużenie życia, ale także polepszenie jego jakości. Oprócz bezpośredniej neurotoksyczności, neuropsychiatryczne działania niepożądane związane z niektórymi lekami antyretrowirusowymi mogą prowadzić do słabego przestrzegania zaleceń, przerwania leczenia lub zmiany schematów leczenia. Rozpoznanie bezpieczeństwa strategii zwiększania penetracji cART do OUN może być działaniem równoważącym hamowanie replikacji wirusa przy jednoczesnym minimalizowaniu neurotoksyczności, upośledzenia funkcji neurokognitywnych i neuropsychiatrycznych skutków ubocznych [20].

9. Wnioski

Od czasu wprowadzenia cART nastąpił spadek częstości występowania HIV-encephalitis, ale nie jego rozpowszechnienia. Ponadto cięższe formy HIV-encephalitis są obecnie bardzo ograniczone do pacjentów nieleczonych wcześniej cART lub pacjentów z lekooporną postacią wirusa HIV. OUN odgrywa zasadniczą rolę w utrzymywaniu się wirusa HIV w organizmie chorego i prawdopodobnie jest główną przeszkodą w zwalczaniu choroby. W perspektywie czasu na całym świecie będzie zwiększać się średnia wieku wśród chorych na HIV, a co za tym idzie nasilać się ostre i przewlekłe

wpływ zakażenia wirusem HIV na układ nerwowy, co ma synergiczny wpływ na ryzyko dysfunkcji poznawczych i chorób naczyń mózgowych. Aktualnie znajdujemy się w kluczowym momencie epidemii HIV. Mamy teraz wiele narzędzi, aby zmienić bieg globalnej epidemii [27].

Literatura

1. Clifford D.B., Beau M.A., *HIV-associated neurocognitive disorder*, THE LANCET Infectious Diseases, 13(11), 2013, s. 976-986.
2. www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids [data dostępu: 27.02.2023].
3. Daliparty V.M., Balasubramanya R., *HIV Encephalitis*, StatPearls [Internet], 2022.
4. Thakur K.T., Boubour A., Saylor D., Das M., Bearden D., Birbeck G., *Global HIV neurology a comprehensive review*, AIDS, 33(2), 2019, s. 163-184.
5. Kaul M., *HIV-1 associated dementia*, Curr Opin Neurol, 2009, tom 22, wydanie 3, s. 315-320.
6. Eggers Ch., Arendt G., Hahn K., Husstedt I.W., Maschke M., Neuen-Jacob E., Obermann M., Rosenkranz T., Schielke E., Straube E., *HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment*, Journal of Neurology, 264, 2017, s. 1715-1727.
7. Mackiewicz M., Overk C., Achim C.L., Masliah E., *Pathogenesis of age-related HIV neurodegeneration*, Journal of NeuroVirology, 25, 2019, s. 622-633.
8. Ghafouri M., Amini S., Khalili K., Sawaya B.E., *HIV-1 associated dementia: symptoms and causes*, Retrovirology, 3(28), 2006.
9. Hammond C.K., Eley B., Wieselthaler N., Ndong A., Wilmshurst J.M., *Cerebrovascular disease in children with HIV-1 infection*, Developmental Medicine & Child Neurology, 58(5), s. 452-460.
10. Nguyen I., Kim A.S., Chow F.C., *Prevention of Stroke in People Living with HIV*, Prog Cardiovasc Diseases, 63(2), 2020, s. 160-169.
11. Bertranda L., Meroth F., Tournabize M., Leda A.R., Sun E., Tobork M., *Targeting the HIV-infected brain to improve ischemic stroke outcome*, Nature Communications, 10, 2019.
12. Bogorodskaya M., Chow F.C., Triant V.A., *Stroke in HIV*, Canadian Journal of Cardiology, 35(3), 2019, s. 280-287.
13. Albarillo F., O'Keefe P., *Opportunistic Neurologic Infections in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)*, Current Neurology and Neuroscience Reports, 16(10), 2016.
14. Tate D.F., Khedraki R., McCaffrey D., Branson D., Dewey J., *The Role of Medical Imaging in Defining CNS Abnormalities Associated with HIV-Infection and Opportunistic Infections*, Neurotherapeutics, 8(1), 2011, s. 103-116.
15. Sakai M., Higashi M., Fujiwara T., Uehira T., Shirasaka T., Nakanishi K., Kashiwagi N., Tanaka H., Terada H., Tomiyama N., *MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: diagnosis by pattern recognition in daily practice*, Japanese Journal of Radiology, 39(11), 2021, s. 1023-1038.
16. Brust J., McGowan J.P., Fine S.M., Merrick S.T., Radix A.E., Vail R.M., Stevens L.C., Hoffmann C.J., Gonzalez C.J., *Management of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)*, New York State Department of Health Aids Institute Clinical Guidelines Program, 2021.
17. Balasko A., Keynan Y., *Shedding light on IRIS: from Pathophysiology to Treatment of Cryptococcal Meningitis and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Individuals*, HIV MEDICINE, 20(1), 2019, s. 1-10.
18. Bruchfeld J., Correia-Neves M., Källenius G., *Tuberculosis and HIV Coinfection*, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 5(7), 2015.

19. Letendre S.L., Ellis R.J., Ances B.M., McCutchan J.A., *Neurologic Complications of HIV Disease and Their Treatment*, Top HIV Medicine, 18(2), 2010, s. 45-55.
20. Yuan N.Y., Kaul M., *Beneficial and Adverse Effects of cART Affect Neurocognitive Function in HIV-1 Infection: Balancing Viral Suppression against Neuronal Stress and Injury*, J Neuroimmune Pharmacol, 16(1), 2021, s. 90-112.
21. Bugaja A., Spantideas N., Galanis P., Gkekas G., Thomaidis T., *Optimal treatment of HIV-associated neurocognitive disorders: myths and reality. A critical review*, Therapeutic Advances in Infectious Disease, 6, 2019.
22. Clark U.S., Cohen R.A., *Brain dysfunction in the era of combination antiretroviral therapy: Implications for the treatment of the aging population of HIV-infected individuals*, Current Opinion in Investigational Drugs, 11(8), 2010, s. 884-900.
23. Cao S., Woodrow K.A., *Nanotechnology approaches to eradicating HIV reservoirs*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 138, 2019, s. 48-63.
24. www.unaids.org/en/resources/909090 [data dostępu: 05.03.2023].
25. Eggers C., Arendt G., Hahn K., Husstedt I.W., Maschke M., Neuen-Jacob E., Obermann M., Rosenkranz T., Schielke E., Straube E., *HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment*, Journal of Neurology, 2017, 264(8), s. 1715-1727.
26. Lanman T., Letendre S., Ma Q., Bang A., Ellis R., *CNS Neurotoxicity of Antiretrovirals*, J Neuroimmune Pharmacol., 2021, 16(1), s. 130-143.
27. Bruce B.J., *Has HIV-associated neurocognitive disorders now transformed into vascular cognitive impairment?*, AIDS, 30(15), 2016, s. 2379-2380.

HIV-encephalitis – aktualny przegląd wiedzy

Streszczenie

HIV-encephalitis jest nadal jedną z głównych przyczyn śmiertelności i obniżenia jakości życia wśród pacjentów zakażonych wirusem HIV. Wprowadzenie skojarzonej terapii antyretrowirusowej znacznie poprawiło stan pacjentów z AIDS. Obecny problemami w terapii zakażeń HIV są ograniczenie obecności w ośrodkowym układzie nerwowym oraz skutki uboczne działania leków. Zwiększony dostęp do leczenia antyretrowirusowego zbiegł się w czasie ze starzeniem się populacji nosicieli wirusa HIV z następstwami poznawczymi i chorobą naczyniowo-mózgową. Markery choroby HIV, takie jak miano wirusa i liczba komórek CD4 nie są silnie związane z trwającym upośledzeniem leczenia, podczas gdy markery chorób sercowo-naczyniowych i markery zapalne tak. Potrzebne są nowe biomarkery płynu mózgowo-rdzeniowego i neuroobrazowania do wykrywania i śledzenia upośledzenia. W tym przeglądzie opisane są obecne problemy w skutecznej kontroli i eliminacji wirusa HIV z OUN.

Słowa kluczowe: HIV, OUN, cART, zakażenia oportunistyczne, udar mózgu

HIV-encephalitis – an overview of current knowledge

Abstract

HIV-encephalitis continues to be one of the leading causes of mortality and decreased quality of life among HIV-infected patients. The implementation of combination antiretroviral therapy has significantly improved the condition of AIDS patients. The current problems in the treatment of HIV infections are the reduction of its presence in the Central Nervous System and the side effects of drugs. Increased access to antiretroviral treatment has coincided with an aging HIV transmitters population with cognitive sequelae and cerebrovascular disease. HIV disease markers such as viral load and CD4 cell count are not strongly associated with ongoing treatment impairment, while markers of cardiovascular disease and inflammatory markers are. New cerebrospinal fluid and neuroimaging biomarkers are needed to detect and track impairment. This review describes the current problems in the effective control and elimination of HIV from the CNS.

Keywords: HIV, CNS, cART, opportunistic infections, stroke

Choroby prionowe – aktualny przegląd wiedzy

1. Wprowadzenie

Choroby prionowe są rzadkimi, neurodegeneracyjnymi chorobami powodowanymi przez fascynujące w swoim funkcjonowaniu i budowie białka zwane prionami. Badania epidemiologiczne wykazały wzrastający trend w zachorowaniach w okresie od 2003 do 2015 roku. W zależności od przyczyny dzielimy choroby prionowe na sporadyczne (najczęściej występujące w populacji), genetyczne oraz jatrogenne [1]. Niezależnie od sposobu nabycia choroby, czynnikiem etiologicznym chorób prionowych jest zmiana konformacji komórkowego białka PrPC (ang. *cellular prion-related protein* – komórkowe białko powiązane z prionem) do PrPSc (od *scrapie*, pierwszej opisanej choroby prionowej) działający jak szablon, który przekształca prawidłowe formy PrPC do formy patogennej. Powoduje to jego powielenie i infekcje komórek organizmu. Niesamowitość prionów polega na ich prostej białkowej budowie. Początkowo doniesienia Johna Griffitha o takiej właściwości prionów były przyjmowane z dużym sceptycyzmem w środowisku naukowym ze względu na brak materiału genetycznego w postaci kwasu nukleinowego, który w tamtym czasie na kanwie odkryć F. Crica stanowił początek przepływu informacji genetycznej. Przełom następuje w 1982 roku, gdy Stanley Pruisner opisuje czynnik powodujący choroby neurodegeneracyjne ośrodkowego układu nerwowego u kóz i owiec. Postuluje wówczas, że priony są cząstkami zaraźliwymi, pozbawionymi kwasu nukleinowego, złożonymi ze zmodyfikowanego białka [2]. Aktualnie zastosowanie kriomikroskopii elektronowej pozwoliło na poznanie struktury prionu pochodzącego z mózgu (szczep 263K) i zobrazowanie go w projekcji 3D. To odkrycie pozwoliło na zrozumienie propagacji prionów oraz bariery gatunkowej ze strukturalnego punktu widzenia. Pozwoliło również na pogłębienie rozważań nad mechanizmem transmisji innych patologicznych amyloidów [3]. Celem tej pracy jest przedstawienie najnowszych doniesień na temat budowy prionów, przybliżenie nowości w zakresie terapii chorób prionowych oraz potencjalnych kierunków dalszych badań. Na tę chwilę rozważania skupiają się na powiązaniu prionów z chorobami neurodegeneracyjnymi.

2. Tajemnicze białko

Słowo prion zostało wprowadzone do użycia przez Stanleya Pruisnera i jest skrótem od angielskiego sformułowania *proteinaceous infectious particle*, gdyż składa się z białka i jest czynnikiem infekcyjnym. Białko prionu, czyli PrPC, występuje fizjologicznie u ludzi i zwierząt, jednakże jego patologiczna forma, czyli PrPSc, ma inną strukturę

¹ kinga.krawczyk422@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl>.

² tatiana.henek@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl>.

³ kilianowskipl@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl>.

⁴ katarz123@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl>.

przestrzenną i jest oporna na proteazy. PrPC składa się głównie z białek o strukturze *alfa helis* i jest przytwierdzona do błony komórkowej przez glikolipid GPI, czyli glikozylofosfatydyloinozytol. Warto nadmienić, że PrPC w przeciwieństwie do PrPSc jest trawiony przez proteinazę K. Funkcje PrPC są słabo poznane; badania wykazują rolę w wielu niepodobnych do siebie procesach. Podejrzewa się, że prawidłowe białka prionów pełnią funkcję ochronną w stosunku do nerwów. Zgodnie z tą teorią w momencie uszkodzenia osłonki mielinowej dochodzi do enzymatycznego rozszczepienia białka prionowego, które dociera do komórek Schwanna i indukuje aktywację naprawy mieliny [4]. Badania z 2009 roku wskazują na rolę prionów w regulacji adhezji komórek embrionalnych, która miałaby polegać na pośredniczeniu w niezależnej od Ca^{2+} adhezji i sygnalizacji, oraz regulacji dostarczania E-kadheryn do błony komórkowej, co wywiera wpływ na zależną od Ca^{2+} adhezję komórkową [5]. Co więcej, wskazuje się na rolę PrPC w funkcjonowaniu bariery jelitowej poprzez obecność PrPC w desmosomach nabłonka jelit [6].

2.1. PrPC i NMDA

Wykazano związek receptorów NMDA, które pełnią kluczową funkcję w procesie uczenia się i zapamiętywania, oraz PrPC, które reguluje aktywność tych receptorów w sposób zależny od jonów miedzi. Dla medycyny pełni to ważną rolę w kontekście choroby Alzheimera, epilepsji, bólu i depresji. Wynika to z faktu, że w budowie PrPC można wyróżnić ośmiokrotne powtórzenia wiążące jony miedzi, które powodują zmiany konformacyjne PrPC, co ma wpływ na regulację receptorów NMDA. Co ciekawe, doświadczenia na zwierzętach z upośledzonym PrPC wykazały obniżoną ich zdolność uczenia się, demielinizację nerwów obwodowych oraz zmianę długotrwałego wzmocnienia synaptycznego, powodującą problemy z pamięcią [7].

2.2. PrPC i układ odpornościowy

Doświadczenie z 2008 roku, badające wpływ niedoboru PrPC na przebieg doświadczalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego wykazało rolę PrPC w osłabieniu odpowiedzi T-komórkowej [8]. Wyniki nowych badań wskazują, że PrPC może aktywować polaryzację makrofagów do przeciwwzapalnego fenotypu M2, co chroni przed śmiertelną infekcją IAV u myszy leczonych przeciwciałami przeciwko PrP. Wyniki mogą sugerować rolę PrP jako celu terapeutycznego w zakażeniach IAV [9].

2.3. Priony i choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera należy do najczęstszych chorób neurodegeneracyjnych. Wiąże się z odkładaniem i akumulacją blaszek amyloidowych i splątków neurofibrylarnych w mózgu [10]. Zaproponowano określanie białek ulegającymi patologicznym zmianom konformacyjnym i następnie akumulacji w tkankach, prionami. Zgodnie z tym, czynniki powodujące chorobę Alzheimera, noszą nazwę $A\beta$ prionów oraz tau prionów. Warto jednak poczynić wyraźne rozróżnienie między nowo zaproponowaną definicją prionu, opierającą się na prionowym mechanizmie patogenezы a klasycznym PrP, powodującym chorobę Creutzfelda-Jacoba, kuru i *scrapie*. W miarę poznawania patogenezы chorób neurodegeneracyjnych i struktury białkowej, lista prionów zapewne będzie się powiększać [11]. Badania z 2012 roku skupiają się na innym aspekcie, wiążącym priony i chorobę Alzheimera. PrPC posiada bowiem w swojej budowie jony miedzi, które regulują aktywność receptorów NMDA. Zaburzenia stężenia miedzi mogą wywołać dezaktywację receptorów NMDA i osiągnięcie toksycznych stężeń wapnia, biorących

udział w patologii choroby Alzheimera [7]. Co więcej, polimorfizm metionina/walina w kodonie 129 w PRNP u ludzi wykazuje związek z chorobą Alzheimera. Nosiciele wariantu V wykazują mniejsze o 13% ryzyko rozwoju choroby Alzheimera niż homozygoty allelu M, czyli metioninowego [12].

2.4. Konwersja PrPC do PrSc

Choroby prionowe dzielą się na sporadyczne, dziedziczne i nabyte. Mechanizm konwersji w odmianie sporadycznej jest nieznan. W przypadku formy dziedzicznej jest to mutacja genu kodującego PrP, natomiast w nabytej zakażenie prionami. PrP jest kodowane przez genom gospodarza, sekwencje aminokwasowe PrPC i PrPSc są identyczne, ale różnią się one konformacją, a co za tym idzie właściwościami fizykochemicznymi. PrPSc jest nierozpuszczalny w detergentach, oporny na proteazy, formuje fibryle amyloidowe, natomiast PrPC jest rozpuszczalny i wrażliwy na degradację proteazową [13]. Konwersja komórkowej, prawidłowej formy PrPC do patologicznej PrPSc jest kluczowym procesem w patogenezie chorób prionowych. PrPSc służy jako szablon do dalszej konwersji prawidłowej formy do patologicznej, po czym dochodzi do fragmentacji agregatów PrPSc w zakaźne cząstki, rekrutujące kolejne PrPC, promując replikację i dalsze rozprzestrzenianie. Niepatologiczne PrPc mają w przeważającej części strukturę α -heliikalną, a priony o właściwościach infekcyjnych w większej części strukturę β -harmonijkową, w której łańcuchy aminokwasowe układają się równolegle, co pozwala na uzyskanie postaci liniowej [14]. Odkryto, że szczep wirusa grypy A (IAV) indukował przekształcenie PrPC do PrPSc i tworzenie zakaźnych prionów w komórkach nerwiaka zarodkowego komórek mysich. Może to sugerować rolę zakażenia IAV w sporadycznych chorobach prionowych [15].

3. Przekrój chorób prionowych

Nagromadzenie nieprawidłowo pofałdowanych białek, czyli w tym przypadku prionów, powoduje szereg śmiertelnych chorób o charakterze zakaźnym. Nazywane są one pasażowalnymi encefalopatiami gąbczastymi (ang. *transmissible spongiform encephalopathies*, TSE), występującymi zarówno u ludzi, jak i zwierząt. Charakteryzują się długim okresem inkubacji, letalnością oraz histologicznym obrazem zmienionych chorobowo tkanek kory mózgowej i mózdzku, przypominających strukturę gąbkę. Typowymi cechami patomorfologicznymi TSE w badaniach histopatologicznych są: degeneracja neuronów, powodująca charakterystyczny gąbczasty wygląd, akumulacja patologicznych białek prionowych w postaci płytek oraz astrogliaza, czyli powiększenie komórek glejowych odżywiających i stanowiących rusztowanie dla neuronów. Nieprawidłowo pofałdowane białka mogą powstać w wyniku mutacji somatycznej, samorzutnego przekształcania się w nieprawidłowe formy białek lub przez odziedziczenie wadliwego genu, a także w wyniku transmisji od chorego człowieka lub zwierzęcia. Do zwierzęcych chorób prionowych zalicza się *scrapie* (polskie nazwy: trzęsawka, choroba kłusowa, kołowaczna) występująca u owiec, kóz i muflonów, gąbczastą encefalopatię bydła znaną jako chorobę szalonych krów, przewlekłą, wyniszczającą chorobę u zwierzęcy płowej, encefalopatię gąbczastą kotów oraz pasażowalną encefalopatię norek. Natomiast u ludzi wyróżnia się chorobę Creutzfeldta-Jacoba, Zespół Gerstmana-Strausslera-Scheinkera (GSS), kuru i śmiertelną bezsenność rodzinną (ang. *fatal familial insomnia*, FFI) [16]. Na obraz kliniczny tych chorób składają się objawy neurologiczne, otępienne i psychiatryczne.

3.1. Postać sporadyczna

Najczęstszą sporadyczną chorobą prionową jest wariant sporadyczny choroby Creutzfeldta-Jacoba, czyli sCJD. Początek choroby zaczyna się najczęściej między 50. a 80. rokiem życia [17]. Objawia się postępującym otępieniem, ataksją (niezbornością ruchów) oraz mioklonią (zrywania mięśniowe). Innymi, mniej typowymi symptomami, są zaburzenia językowe, zaburzenia widzenia, spastyczność i mutyzm akinytyczny (stan, w którym pacjent nie może mówić ani poruszać się) [18]. Heterogenność fenotypowa sCJD zależna jest od metioniny (M) i waliny (V) (na tej podstawie wyróżniamy genotypy MM, MV oraz VV) na polimorficznym kodonie 129 genu PRNP. Pod uwagę bierze się także typ PrPSc (wyróżniamy typ 1 i 2) określane na podstawie rozmiaru fragmentów PrPSc po rozszczepieniu przez proteinazę K. Rozpoznanie podtypów tej choroby jest ważne, ponieważ podtypy różnią się znacznie czasem przeżycia, rozprzestrzenianiem się w mózgu oraz odpowiedzią na leczenie farmakologiczne [19]. Najczęściej występuje podtyp MM1 i MV1. W badaniach diagnostycznych obserwuje się zespół okresowych ostrych fal na wykresie EEG, zwiększone sygnały T2, FLAIR (ang. *fluid attenuated inversion recovery*) oraz DWI (ang. *diffusion-weighted images*) uzyskane w rezonansie magnetycznym. Cechami charakterystycznymi VV2 jest ataksja i demencja. W przeciwieństwie do wyżej wymienionych nie obserwuje się typowych wyników EEG. Natomiast VV1 występuje najrzadziej, diagnozowany jest w młodym wieku, cechuje się długim okresem trwania choroby i powoli postępującą demencją [20]. Obecnie poszukuje się najlepszych technik, umożliwiających diagnozę podtypów sCJD u osób żyjących (łac. *antemortem*), co zdecydowanie zmieniłoby postępowanie kliniczne. W roku 2020 przedstawiono technikę łączącą MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) i uczenie maszynowe (samouczenie systemu, czyli automatyczne doskonalenie się przez ekspozycję na dane). Technika ta wykorzystuje dwa algorytmy zbudowane w formie drzew decyzyjnych. Pierwszy z nich to tak zwany PriSCA_MRI (ang. *Prion Subtype Classification Algorithm with MRI*), który wykorzystuje dane pochodzące wyłącznie z MRI. Natomiast drugi, bazuje na kombinacji MRI i kodonu 129 genu PRNP. Nazwano go PriSCA_MRI+Gen. Dokładność rozpoznawania podtypów sCJD tą techniką jest wysoka i wynosi dla PriSCA_MRI do 82% natomiast dla PriSCA_MRI+Gen aż 89% [19, 21]. Obecnie uważa się, że sporadyczna śmiertelna bezsenność jest jednym z podtypów sCJD określanym jako sCJDMM2T. Występuje rzadko, ale w przypadku szybko postępujących zaburzeń poznawczych, problemów ze snem czy zmianami zachowania, należy rozważyć diagnostykę różnicową sFI, w celu odróżnienia od innych podtypów sCJD [22]. Choroba ta jest podobna w aspekcie klinicznym i neuropatologicznym do śmiertelnej rodzinnej bezsenności (FFI), która w przeciwieństwie do formy sporadycznej jest dziedziczna i powodowana mutacją w kodonie 178 genu PRNP. Typowymi objawami dla tego schorzenia są zaburzenia snu, charakteryzujące się nasilającą się bezsennością, hiperaktywacja układu autonomicznego oraz zaburzeniami ruchowymi, obejmującymi mioklonię, ataksję, dyzartię i objawy piramidowe. Polisomnografia (badanie snu) i pozytonowa tomografia emisyjna wykazują hipometabolizm wzgórza, co ma związek z utratą neuronów i astrogliazą w przednim przyśrodkowym jądrze wzgórza i oliwkach dolnych [23]. Zmiennie wrażliwa na proteazy prionopatia (ang. *Variably Protease-Sensitive Prionopathy*, VPSPr) jest najnowszą odkrytą chorobą prionową, o której pierwsze doniesienia pochodzą z 2008 roku. Choroba ta dotyka pacjentów z genotypami: MM, MV lub najczęściej występującym VV w kodonie 129 genu PRNP.

Czas trwania choroby szacuje się na 2 lata i charakteryzuje się zaburzeniami mowy, objawami psychiatrycznymi, a także zaburzeniem funkcji poznawczych. Nazwa pochodzi od charakterystycznego profilu elektroforetycznego patologicznego PrP, ujawniającego od 5 do 7 pasm, które świadczą o zmiennej odporności na proteazy w zależności od genotypu kodonu 129 [24]. Sugeruje się, że w patogenezie VPSPr oraz rodzinnej postaci choroby Creutzfelda-Jacoba (fCJD) związanej z mutacją PrP (zmiana Val na Ile w reszcie 180) ważną rolę odgrywa brak formy diglikozylowanej [25].

3.2. Postać genetyczna

Rodzinna postać CJD (fCJD) spowodowana jest przez rozmaite mutacje w genie PRNP, które mają autosomalny dominujący wzór dziedziczenia i zmienną penetrację (najczęściej wysoką). Szersze zastosowanie testów genetycznych pozwoliło na wykrycie mutacji PRNP u osób z pierwotnie zdiagnozowanym sCJD. Warto podkreślić, że początek choroby jest wcześniejszy, a czas trwania dłuższy w postaci genetycznej niż w sporadycznej. Najczęściej występującą mutacją jest E200K-CJD przypominająca obrazem klinicznym sCJD [26]. Co ciekawe, większość chorych cierpiących na genetyczne choroby prionowe, posiada negatywny wywiad rodzinny w kierunku tych chorób. Do typowych objawów zalicza się: demencję, ataksję, mioklonię, parkinsonizm oraz objawy neuropsychiatryczne [27]. Zespół Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera (GSS) powstaje w wyniku różnych mutacji PRNP i jest dziedziczony w sposób autosomalny dominujący. Mutacje te są punktowe i obejmują kodony 102, 105, 117, 131, 145, 187, 198, 202, 212, 217 oraz 232 [28] albo występują jako insercje, składające się z powtórzeń oktapeptydowych [29]. Należy podkreślić, że mutacje te mają pełną penetrację, czyli cechy i objawy chorobowe warunkowane przez te mutacje wystąpią ze 100% prawdopodobieństwem [11]. Najlepiej opisaną mutacją związaną z GSS jest P102L. Do jej charakterystycznych objawów zalicza się nasilającą się ataksję i demencję [30]. Innymi objawami są drżenie, zaburzenia mowy i połykania, objawy piramidowe i parkinsonizm [31]. Unikalną, neuropatologiczną cechą są blaszki amyloidowe, które mogą brać udział w angiopatii amyloidowej [32, 33]. Śmiertelna rodzinna bezsenność (ang. *Familial Fatal Insomnia*, FFI) spowodowana jest mutacją D178N genu PRNP, co wiąże się bezpośrednio z polimorfizmem MM w kodonie 129. Dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący [34]. Choroba ta przejawia się postępującą bezsennością, powodującą zaburzenia autonomiczne, takie jak tachykardia, nadpotliwość czy nadciśnienie oraz zaburzeniami funkcji poznawczych i motorycznych [35]. FFI obejmuje przeważnie obszar wzgórza, głównie jego przednio-brzusze i środkowo-grzbietowe jądro, ale również oliwki dolne i korę mózgu [36]. Obecnie nie ma dostępnej skutecznej terapii, a choroba ostatecznie prowadzi do śmierci.

3.3. Postać nabyta

Postać nabyta, czyli przepasażowana chorób prionowych, występuje rzadko w sytuacji transmisji egzogennych prionów na człowieka. Do takich sytuacji dochodzi m.in. podczas procedur medycznych, ale również przez spożycie żywności skażonej prionami, jak w przypadku kuru, pierwszej opisanego przez Gajduska zakaźnej encefalopatii gąbczastej u ludzi [37]. Występuje również pod nazwą „śmiejąca się śmierć” ze względu na zmiany emocjonalne objawiające się niekontrolowanymi wybuchami śmiechu i stanami euforii. Członkowie plemienia Fore z Papui-Nowej Gwiney zarażali się kuru poprzez

rytualny kanibalizm, spożywając ciało zmarłych członków rodzin. Obecnie jest on przykładem historycznym, ponieważ tradycja endokanibalizmu upadła w latach 60. ubiegłego wieku. U chorych na kuru można było zaobserwować ataksję mózdkową, drżenie oraz objawy pozapiramidowe z mniejszymi objawami zaburzeń poznawczych niż w przypadku innych chorób prionowych. Zmiany neuropatologiczne obejmują zmiany gąbczaste w mózdku, korze mózgowej oraz jądrach podstawnych, a także proliferację mikrogleju [38]. Na przebieg tej choroby ma wpływ genotyp kodonu 129, ponieważ homozygoty allelu metioninowego wykazują krótszy okres inkubacji. Spowodowało to częściową eliminację genotypu 129 Met/Met z puli genowej, ponieważ krótszy okres inkubacji i wcześniejszy wiek wystąpienia choroby wiązały się ze większą podatnością, a co za tym idzie umieralnością [39]. Wariant CJD (vCJD) spowodowany jest przepasazowaniem encefalopatii gąbczastej bydła (BSE) na człowieka w wyniku spożycia produktów skażonych BSE, ale znane są również przypadki przeniesienia CJD przez transfuzje krwi od osoby cierpiącej na vCJD. Stwierdzono ją po raz pierwszy w 1985 roku w Wielkiej Brytanii, a do tej pory odnotowano na świecie ponad 225 przypadków [40]. Na początku lat 90. ubiegłego wieku została przeniesiona na tereny Europy Zachodniej, wywołując epidemię, zwalczaną przez masowe wybijanie bydła. Co ciekawe, patologiczne formy białka prionowego, gromadzą się również w tkankach obwodowych, a szczególnie w tkance limfoidalnej, co pozwala na wykorzystanie biopsji migdałków w przypadku podejrzenia vCJD [41]. Choroba zaczyna się objawami neuropsychiatrycznymi z często towarzyszącymi parastezjami lub dystezjami, później rozwijają się ataksja i zaburzenia poznawcze. Jest to nietypowe na tle innych chorób prionowych, ponieważ objawy neurologiczne zaczynają się później niż psychiczne. Charakterystyczny jest również nieswoisty obraz EEG, ponieważ nie obserwuje się okresowo występujących kompleksów iglica – fala wolna jak w przypadku sCJD. Natomiast w badaniu MRI w obrazowaniu dyfuzyjnym (ang. *diffusion-weighted imaging*, DWI) można zaobserwować intensywny sygnał w poduszce wzgórza zwany sygnałem poduszki, który jest najbardziej czułym objawem vCJD [42]. Należy zaznaczyć, że większość chorych jest homozygotami metioninowymi w kodonie 129 genu PRNP, co sugeruje większą podatność tego genotypu na zachorowanie [43]. Priony mogą być również przenoszone podczas procedur medycznych poprzez skażone cząsteczkami PrSC narzędzia medyczne i preparaty lecznicze pozyskiwane od ludzi. W takim przypadku mówi się o jatrogennej postaci CJD. Powstaje m.in. przez podanie hormonu wzrostu i gonadotropin pochodzących z przysadek ludzkich, po przeszczepie opony twardej i rogówki oraz przez narzędzia neurochirurgiczne i elektrody głębinowe EEG. Występowały także przypadki przeniesienia vCJD podczas transfuzji krwi [44]. W przypadku zakażeń związanych z przeszczepem opony twardej i zabiegów neurochirurgicznych z użyciem skażonych narzędzi, występujące objawy są podobne do sCJD – postępująca demencja, ataksja oraz mioklonie. Natomiast podanie hormonu wzrostu wykazuje silniejsze działanie na mózdzek, objawiające się wyraźną ataksją i upośledzeniem funkcji poznawczych [27].

3.4. Choroby związane z nieprawidłowym fałdowaniem białek

Nieprawidłowe zwinięcie białek to czynnik etiopatologiczny nie tylko chorób prionowych, ale również choroby Alzheimerera, choroby Parkinsona, stwardnienia zanikowego bocznego, zwyrodnienia płatów czołowo-skroniowych oraz choroby Huntingtona.

W tych chorobach dochodzi do powstania blaszek amyloidowych, czyli białek o czwartorzędowej strukturze formowanych we włókienka. Dzieje się to na drodze polimeryzacji, ponieważ małowcząsteczkowe białka (tzw. jądra nukleacji) nukleują białko prekursorowe, prowadząc do zmian konformacyjnych w kierunku beta-harmonijki [45]. W ten sposób powstają prionoidy, czyli agregaty białkowe propagowane między komórkami. Obecnie proponuje się rozszerzenie terminu chorób prionowych do wszystkich chorób neurozwyrodnieniowych, w których dochodzi do nieprawidłowości w fałdowaniu białek, ponieważ mają podobny mechanizm propagacji międzykomórkowej. Natomiast nie są one zakaźne w sensie mikrobiologicznym jak w przypadku chorób prionowych [46]. Mechanizmy powstawania wydają się jednak podobne, więc dokładne ich poznanie pozwoliłoby na opracowanie skutecznej terapii.

4. Strategie terapeutyczne

Obecnie nie istnieje skuteczna terapia modyfikująca przebieg chorób prionowych. Dawniej wysiłki naukowców skupiały się na leczeniu farmakologicznym. Obejmuje ono flupirytynę, chinakrynę, doksycyklinę, polisiarczan pentozanu i inne. Wykazują one blokowanie konwersji PrPC do PrSC w hodowli komórkowej i wydłużenie przeżycia myszy zakażonej prionami [47]. Polisiarczan pentozanu działa kompetycyjnie w stosunku do siarczanu heparyny jako koreceptor dla PrP na powierzchni komórek [48]. Chinakryna jest lekiem przeciwmalarycznym, ale jest również używana w terapii chorób prionowych ze względu na dodatkowy boczny łańcuch azotowy na pierścieniu chinolinowym [49]. Obecnie nadzieje terapeutyczne upatruje się w redukcji natywnego PrP, hamowaniu produkcji patologicznego PrP, zmniejszeniu jego neurotoksyczności oraz regeneracji tkanki nerwowej.

4.1. Oligonukleotydy antysensowne

Oligonukleotydy antysensowne (ang. *antisense oligonucleotides*, ASO) to krótkołańcuchowe, syntetyczne, jednoniciowe kwasy nukleinowe, o sekwencji przeciwnej do funkcjonalnego mRNA. Tworzone są one w celu łączenia się z komplementarnym RNA i następnie degradowania go. Obecnie bada się użycie ASO również w innych schorzeniach neurologicznych, takich jak SMA (nusinersen) i choroba Huntingtona (oligonukleotyd antyhuntingtynowy). Stanowi więc obiecującą, potencjalną opcję terapeutyczną na najbliższy czas [50].

4.2. Immunoterapia

Immunoterapia jest potencjalną terapią chorób prionowych ze względu na wysoką specyficzność oraz niewiele efektów ubocznych. W przeszłości podejmowano próby użycia jej w terapii choroby Alzheimera i Parkinsona w formie przeciwciał skierowanych przeciwko A β i α -synukleinie. Niestety wykazano potencjalnie niekorzystny wpływ i badania zostały przerwane, jednakże wyniki neuropatologiczne potwierdzały dane eksperymentalne i zachęcały do kontynuowania tej strategii [51]. Celem immunoterapii w przypadku chorób prionowych może być PrSC, jednak różnice strukturalne między szczepami i różnymi gatunkami prionów utrudniają stworzenie uniwersalnych małych cząsteczek. Zdecydowaną zaletą jest natomiast dostępność cząsteczek prionów dla środków terapeutycznych, ponieważ znajdują się one na powierzchni komórki [52]. Immunoterapia występuje w formie immunizacji czynnej (szczepionka) oraz biernej (przeciwciała). Szczepionka działa najczęściej przeciwko PrPC na zasadzie stabilizacji

PrPC, chroniącej przed konwersją PrPC do PrSC. Ogólnie celem terapii jest przełamanie autotolerancji i wywołanie reakcji odpornościowej anty-PrP. W tym celu wykorzystuje się m.in. oligodeoksynukleotydy CpG, stymulujące limfocyty T i B, wektory kodujące sekwencje PRNP, komórki dendrytyczne oraz limfocyty Th [53]. Immunizacja bierna również ma na celu zatrzymanie konwersji PrP do PrSC, co zostało szeroko zbadane. Okazało się, że istnieją wysoce skuteczne przeciwciała, które mogą rozpoznawać różne epitopy w odmiennych regionach PrP. Sugeruje to udział wielu mechanizmów w wywoływaniu efektów hamujących [54]. Obiecującą immunoterapią opierającą się na przeciwciałach wydaje się niedawno przeprowadzona w Wielkiej Brytanii terapia z użyciem przeciwciała monoklonalnego PRN100. W 2022 roku przedstawione zostały wyniki programu leczenia 6 pacjentów przeciwciałem monoklonalnym PRN100 z podejrzeniem CJD, którzy nie byli w stadiach terminalnych tej choroby. Poddawani byli oni działaniu przeciwciała monoklonalnego przeciw PrPC w pełni humanizowanego. Z założeń autorów bierna immunoterapia przeciwciałami monoklonalnymi PRN100 powinna być skuteczna pod warunkiem osiągnięcia odpowiedniego stężenia w tkance mózgu bez toksycznego efektu oraz powinna służyć jako profilaktyka wtórna u osób bezobjawowych zakażonych prionami lub posiadającym patogenną mutację PRNP. Leczenie dostarczyło potwierdzenia założeń, ponieważ okazało się bezpieczne i osiągnęło odpowiednie stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym i tkance mózgu. Według autorów wyniki uzasadniają potrzebę przeprowadzenia dalszych badań we wczesnych stadiach klinicznych oraz u osób zagrożonych chorobą prionową (mutacja PRNP, ekspozycja na priony) [55].

5. Podsumowanie

Choroby prionowe w dalszym ciągu są nieuleczalne. Poznanie dokładnej biologii prionów z pewnością przybliży do uzyskania skutecznej terapii, nie tylko chorób prionowych, ale również innych chorób neurodegeneracyjnych. Wynika to z tych samych lub podobnych mechanizmów leżących u podstaw (akumulacja nieprawidłowo sfałdowanych białek i neurotoksyczność). Obecnie obiecującą strategią terapeutyczną wydaje się immunoterapia. Ważna jest również skuteczna diagnostyka pozwalająca na ograniczenie przenoszenia choroby i uniknięcie potencjalnych konsekwencji genetycznych.

Literatura

1. Maddox R.A., Person M.K., Blevins J.E., Abrams J.Y., Appleby B.S., Schonberger L.B., Belay E.D., *Prion disease incidence in the United States: 2003-2015*, *Neurology*, 94(2), 2020.
2. Prusiner S.B., *Prions*, *Proc Natl Acad Sci USA.*, 95(23), 1998.
3. Kraus A., Hoyt F., Schwartz C.L., Hansen B., Artikis E., Hughson A.G., Raymond G.J., Race B., Baron G.S., Caughey B., *High-resolution structure and strain comparison of infectious mammalian prions*, *Mol Cell*, 81(21), 2021.
4. Abbott A., *Healthy prions protect nerves*, *Nature*, 2010.
5. Málaga-Trillo E., Solis G.P., Schrock Y., Geiss C., Luncz L., Thomanetz V., Stuermer C.A., *Regulation of embryonic cell adhesion by the prion protein*, *PLoS Biol.*, 7(3), 2009.
6. Petit C.S., Besnier L., Morel E., Rousset M., Thenet S., *Roles of the cellular prion protein in the regulation of cell-cell junctions and barrier function*, *Tissue Barriers.*, 1(2), 2013.
7. Stys P.K., You H., Zamponi G.W., *Copper-dependent regulation of NMDA receptors by cellular prion protein: implications for neurodegenerative disorders*, *J Physiol.*, 590(6), 2012.
8. Tsutsui S., Hahn J.N., Johnson T.A., Ali Z., Jirik F.R., *Absence of the cellular prion protein exacerbates and prolongs neuroinflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis*, *Am J Pathol.*, 173(4), 2008.

9. Chida J., Hara H., Uchiyama K., Takahashi E., Miyata H., Kosako H., Tomioka Y., Ito T., Horiuchi H., Matsuda H., Kido H., Sakaguchi S., *Prion protein signaling induces M2 macrophage polarization and protects from lethal influenza infection in mice*, PLoS Pathog., 16(8), 2020.
10. Tiraboschi P., Hansen L.A., Thal L.J., Corey-Bloom J., *The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD*, Neurology, 62(11), 2004.
11. Carlson G.A., Prusiner S.B., *How an Infection of Sheep Revealed Prion Mechanisms in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders*, Int. J. Mol. Sci., 2021, 22, 4861.
12. He J., Li X., Yang J., Huang J., Fu X., Zhang Y., Fan H., *The association between the methionine/valine (M/V) polymorphism (rs1799990) in the PRNP gene and the risk of Alzheimer disease: an update by meta-analysis*, J Neurol Sci., 326(1-2): 89-95, 2013.
13. Prusiner S.B., McKinley M.P., Bowman K.A., Bolton D.C., Bendheim P.E., Groth D.F., Glenner G.G., *Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods*, Cell, 349-358, 1983.
14. Pan K.M., Baldwin M., Nguyen J., Gasset M., Serban A., Groth D., Mehlhorn I., Huang Z., Fletterick R.J., Cohen F.E. et al., *Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins*, Proc Natl Acad Sci USA., 90(23), 1993.
15. Hara H., Sakaguchi S., *Virus Infection, Genetic Mutations, and Prion Infection in Prion Protein Conversion*, Int J Mol Sci., 22(22), 2021.
16. Aguzzi A., Heppner F.L., *Pathogenesis of prion diseases: a progress report*, Cell Death Differ., 7(10), 2000.
17. Ladogana A., Puopolo M., Croes E.A., Budka H., Jarius C., Collins S., Klug G.M., Sutcliffe T., Giulivi A., Alperovitch A., Delasnerie-Laupretre N., Brandel J.P., Poser S., Kretzschmar H., Rietveld I., Mitrova E., Cuesta Jde P., Martinez-Martin P., Glatzel M., Aguzzi A., Knight R., Ward H., Pocchiari M., van Duijn C.M., Will R.G., Zerr I., *Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada*, Neurology, 64(9), 2005.
18. Bizzi A., Pascuzzo R., Blevins J., Moscatelli M.E.M., Grisoli M., Lodi R., Doniselli F.M., Castelli G., Cohen M.L., Stamm A., Schonberger L.B., Appleby B.S., Gambetti P., *Subtype Diagnosis of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease with Diffusion Magnetic Resonance Imaging*, Ann Neurol., 89(3), 2021.
19. Meissner B., Kallenberg K., Sanchez-Juan P., Collie D., Summers D.M., Almonti S., Collins S.J., Smith P., Cras P., Jansen G.H., Brandel J.P., Coulthart M.B., Roberts H., Van Everbroeck B., Galanaud D., Mellina V., Will R.G., Zerr I., *MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease*, Neurology, 89(3), 2009.
20. Fyfe I., *Machine learning enables subtyping of sporadic CJD*, Nat Rev Neurol., 17(2), 2021.
21. Sun Q., Shen P., Tang J., Meng H., Feng J., Wang Z., Cui L., *Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Appears to Be Sporadic Fatal Insomnia: A Case Report and Review of the Literature*, Nat Sci Sleep., 13: 1441-1448, 2021.
22. Montagna P., Gambetti P., Cortelli P., Lugaresi E., *Familial and sporadic fatal insomnia*, Lancet Neurol., 2(3), 2003.
23. Notari S., Appleby B.S., Gambetti P., *Variably protease-sensitive prionopathy*, Handb Clin Neurol., 153: 175-190, 2018.
24. Xiao X., Yuan J., Haik S., Cali I., Zhan Y., Moudjou M., Li B., Laplanche J.L., Laude H., Langeveld J., Gambetti P., Kitamoto T., Kong Q., Brandel J.P., Cobb B.A., Petersen R.B., Zou W.Q., *Glycoform-selective prion formation in sporadic and familial forms of prion disease*, PLoS One., 8(3), 2013.
25. Sikorska B., Knight R., Ironside J.W., Liberski P.P., *Creutzfeldt-Jakob Disease. Neurodegenerative Diseases*, 76-90, 2012.
26. Baldwin K.J., Correll C.M., *Prion Disease*, Semin Neurol., 39(4): 428-439, 2019.
27. Liberski P.P., *Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease*, Adv Exp Med Biol., 724: 128-37, 2012.

28. Jansen C., Voet W., Head M.W., Parchi P., Yull H., Verrips A., Wesseling P., Meulstee J., Baas F., van Gool W.A. et al., *A novel seven-octapeptide repeat insertion in the prion protein gene (PRNP) in a Dutch pedigree with Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease phenotype: Comparison with similar cases from the literature*, Acta Neuropathol., 121: 59-68, 2012.
29. Budka H., Aguzzi A., Brown P., Brucher J.M., Bugiani O., Gullotta F., Haltia M., Hauw J.J., Ironside J.W., Jellinger K. et al., *Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases)*, Brain Pathol., 459-66, 1995.
30. Kong Q., Surewicz W.K., Petersen R.B., Zou W., Chen S.G., Gambetti P., Montagna P., *Inherited prion diseases*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 673-775, 2004.
31. Masters C.L., Gajdusek D.C., Gibbs C.J Jr., *Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome with an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies*, Brain, 104(3): 559-88, 1981.
32. Jansen C., Parchi P., Capellari S., Vermeij A.J., Corrado P., Baas F., Strammiello R., van Gool W.A., van Swieten J.C., Rozemuller A.J., *Prion protein amyloidosis with divergent phenotype associated with two novel nonsense mutations in PRNP*, Acta Neuropathol., 119(2), 2010.
33. Medori R., Tritschler H.J., LeBlanc A., Villare F., Manetto V., Chen H.Y., Xue R., Leal S., Montagna P., Cortelli P. et al., *Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene*, N. Engl. J. Med., 326: 444-449, 1992.
34. Llorens F., Zarranz J.J., Fischer A., Zerr I., Ferrer I., *Fatal Familial Insomnia: Clinical Aspects and Molecular Alterations*, Curr Neurol. Neurosci., 17: 30, 2017.
35. Khan Z., Bollu P.C., *Fatal Familial Insomnia*, StatPearls Publishing, 2022.
36. Gajdusek D.C., Zigas V., *Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of "kuru" in the native population*, N. Engl. J. Med., 257: 974-978, 1957.
37. Liberski P.P., Gajos A., Sikorska B., Lindenbaum S., *Kuru, the First Human Prion Disease*, Viruses, 11(3): 232, 2019.
38. Liberski P.P., Sikorska B., Lindenbaum S., Goldfarb L.G., McLean C., Hainfellner J.A., Brown P., *Kuru: genes, cannibals and neuropathology*, J Neuropathol Exp Neurol., 71(2): 92-103, 2012.
39. Diack A.B., Head M.W., McCutcheon S., Boyle A., Knight R., Ironside J.W., Manson J.C., Will R.G., *Variant CJD. 18 years of research and surveillance*, Prion, 8(4): 286-95, 2014.
40. Hill A.F., Butterworth R.J., Joiner S., Jackson G., Rossor M.N., Thomas D.J., Frosh A., Tolley N., Bell J.E., Spencer M., King A., Al-Sarraj S., Ironside J.W., Lantos P.L., Collinge J., *Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples*, Lancet, 353(9148): 183-9, 1999.
41. Collie D.A., Summers D.M., Sellar R.J., Ironside J.W., Cooper S., Zeidler M., Knight R., Will R.G., *Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases*, AJNR Am J Neuroradiol., 24(8): 1560-9, 2003.
42. Brandel J.P., Knight R., *Variant Creutzfeldt-Jakob disease*, Handb Clin Neurol., 153: 191-205, 2018.
43. Sikorska B., *Symposium – Choroby wywoływane przez priony*, Aktualn. Neurol., 11 (1), 2011.
44. Liberski P., *Amyloidy i prionoidy – czy jest już czas, żeby się obawiać?*, Aktualn. Neurol., 13 (3), p. 230-239, 2013.
45. Scheckel C., Aguzzi A., *Prions, prionoids and protein misfolding disorders*, Nature Reviews Genetics, 19(7), 405-418, 2018.
46. Zhu C., Aguzzi A., *Prion protein and prion disease at a glance*, J Cell Sci., 134(17), 2021.

47. Larramendy-Gozaló C., Barret A., Daudigeos E., Mathieu E., Antonangeli L., Riffet C., Petit E., Papy-Garcia D., Barritault D., Brown P., Deslys J.P., *Comparison of CR36, a new heparan mimetic, and pentosan polysulfate in the treatment of prion diseases*, J Gen Virol., 88(Pt 3): 1062-1067, 2007.
48. Burchell J.T., Panegyres P.K., *Prion diseases: immunotargets and therapy*, Immunotargets Ther., 5: 57-68, 2016.
49. Vallabh S.M., Minikel E.V., Schreiber S.L., Lander E.S., *Towards a treatment for genetic prion disease: trials and biomarkers*, Lancet Neurol., 19(4): 361-368, 2020.
50. Forloni G., Artuso V., Roiter I., Morbin M., Tagliavini F., *Therapy in prion diseases*, Curr Top Med Chem., 13(19): 2465-76, 2013.
51. Ma Y., Ma J., *Immunotherapy against Prion Disease*, Pathogens, 9(3): 216, 2020.
52. Burchell J.T., Panegyres P.K., *Prion diseases: immunotargets and therapy*, Immunotargets Ther., 5: 57-68, 2016.
53. Shim K.H., Sharma N., An S.S.A., *Prion therapeutics: Lessons from the past*, Prion, 16(1): 265-294, 2022.
54. Mead S., Khalili-Shirazi A., Potter C., Mok T., Nihat A., Hyare H., Canning S., Schmidt C., Campbell T., Darwent L., Muirhead N., Ebsworth N., Hextall P., Wakeling M., Linehan J., Libri V., Williams B., Jaunmuktane Z., Brandner S., Rudge P., Collinge J., *Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme*, Lancet Neurol., 21(4): 342-354, 2022.

Choroby prionowe – aktualny przegląd wiedzy

Streszczenie

Niezwykłe w swojej budowie i działaniu białka prionowe, ulegając konwersji do formy patologicznej, stają się czynnikiem wywołującym rzadkie, neurodegeneracyjne choroby. Za ich wystąpienie może odpowiadać spontaniczna mutacja, zakażenie lub odziedziczenie wadliwego genu. Technika kriomikroskopii elektronowej pozwoliła niedawno na poznanie niemal atomowej struktury prionu. Dokonanie to można uznać za przełomowe, ponieważ dostarcza molekularnych podstaw do zrozumienia patogenyzy i mechanizmów działania prionów. Jest to ważne ze względu na powiązanie z chorobami neurodegeneracyjnymi, takimi jak choroba Alzheimera i choroba Parkinsona, które wykazują znaczne podobieństwo w mechanizmie działania do chorób prionowych. Pogłębianie wiedzy i praca nad potencjalnymi strategiami terapeutycznymi jest istotna, ponieważ opracowanie skutecznej terapii jednej choroby prionowej, pozwoliłoby prawdopodobnie na odkrycie sposobów leczenia innych chorób neurodegeneracyjnych. Ta praca podsumuje i zaktualizuje dotychczasową wiedzę z zakresu chorób prionowych, zaczynając od budowy prionu i molekularnym mechanizmie patogenyzy, przez spektrum fenotypów jednostek chorobowych, kończąc na strategiach terapeutycznych i nadziejach na przyszłość.

Słowa kluczowe: priony, strategie terapeutyczne, choroby neurodegeneracyjne

A prion diseases – current knowledge review

Abstract

Unusual in their structure and function, prion proteins, when converted to a pathological form, become the causative agent of rare, neurodegenerative diseases. Spontaneous mutation, infection or inheritance of a defective gene may be responsible for their occurrence. The technique of electron cryomicroscopy has recently made it possible to learn the nearly atomic structure of a prion. This achievement can be considered a breakthrough, as it provides a molecular basis for understanding the pathogenesis and mechanisms of action of prions. This is fascinating because of the link to neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, which show considerable similarity in mechanism of action to prion diseases. Advancing our knowledge and working on potential therapeutic strategies is important because developing an effective treatment for one prion disease, would likely allow us to discover treatments for other neurodegenerative diseases. This work will summarize and update the existing knowledge of prion diseases, starting with the prion structure and molecular mechanism of pathogenesis, through the spectrum of disease entity phenotypes, and ending with therapeutic strategies and hopes for the future

Keywords: prions, therapeutic strategies, neurodegenerative diseases

Guzy kąta mostowo-mózdkowego

1. Wprowadzenie

Kąt mostowo-mózdkowy jest przestrzenią zawartą między częścią skalistą kości skroniowej, mostem i mózdzkiem. Obszar kąta mostowo-mózdkowego można podzielić umownie na trzy przedziały, z których pierwszy zawiera nerw trójdzielny, nerw błoczkowy i górną część mózdzku; drugi zawiera nerw twarzowy, nerw przedsionkowo-ślimakowy oraz konar środkowy mózdzku; trzeci natomiast zawiera pień mózgu oraz dolną część mózdzku. Ponadto każdy z przedziałów zawiera istotne struktury naczyniowe [1]. Guzy kąta mostowo-mózdkowego stanowią około 10% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych. Spośród wszystkich procesów patologicznych w kącie mostowo-mózdkowym najczęściej występują osłoniaki nerwu przedsionkowo-ślimakowego, które stanowią około 80% procesów rozrostowych tej okolicy [2]. Drugim pod względem częstości występowania typem guza są oponiaki [3]. Rzadziej rozpoznaje się perlaki, torbiele naskórkowe, glejaki, naczyniaki, potworniaki, tłuszczaki oraz przerzuty z innych nowotworów OUN [2, 4]. Guzy kąta mostowo-mózdkowego mają najczęściej łagodny charakter, jednak wraz z czasem narastania powodują dolegliwości istotnie wpływające na jakość życia pacjenta [3].

2. Objawy guzów kąta mostowo-mózdkowego

W typowym przebiegu procesy rozrostowe kąta mostowo-mózdkowego powodują stopniowe narastanie objawów zaburzeń słuchu i równowagi w ciągu kilku lat. Najczęściej opisuje się jednostronny niedosłuch odbiorczy, który początkowo obejmuje wysokie częstotliwości i stopniowo się pogłębia. Jedyne w rzadkich przypadkach występuje nagła głuchota [4]. Niedosłuchowi mogą towarzyszyć stałe jednostronne szумы uszne o wysokiej częstotliwości lub, znacznie rzadziej, okresowe szумы uszne o niskiej częstotliwości. Objawy ze strony narządu równowagi przebiegają zazwyczaj pod postacią zawrotów głowy. Obejmują uczucie niestabilności podłoża i wrażenie wirowania otoczenia. W zaawansowanych guzach kąta mostowo-mózdkowego spotyka się dolegliwości spowodowane wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego, takie jak bóle głowy, wodogłowie, nudności i wymioty oraz zaburzenia widzenia [5, 6]. Inne objawy, takie jak zaburzenia psychiatryczne oraz oczopląs obserwuje się znacznie rzadziej [7, 8].

3. Współczesne metody diagnostyki

Ze względu na obraz kliniczny choroby proces diagnostyczny może obejmować badania audiologiczne, takie jak audiometria tonalna i audiometria słowna, a także badanie ABR, czyli badanie potencjałów wywołanych z pnia mózgu [5, 9]. Zaletą badań audiologicznych jest ich niski koszt i wysoka czułość w diagnostyce dużych nerwiaków nerwu przedsionkowego [10]. Badania audiologiczne mogą więc okazać się przydatne

¹ idaliabla@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl>.

na wczesnym etapie diagnostyki guzów kąta mostowo-mózdzkowego, mają jednak pewne ograniczenia, takie jak względnie niska swoistość [11].

W diagnostyce i w ocenie pooperacyjnej można zastosować także tomografię komputerową [4]. W obrazowaniu przy pomocy tomografii komputerowej zależnie od rodzaju guza można zaobserwować zmiany hipo- i hiperdensyjne, ucisk na sąsiadujące struktury oraz kalcyfikacje [12, 13, 14].

Zgodnie z zaleceniami amerykańskich Narodowych Instytutów Zdrowia (ang. *National Institutes of Health*, NIH) z 1991 roku za złoty standard w diagnostyce guzów kąta mostowo-mózdzkowego uważa się rezonans magnetyczny z kontrastem [6]. W badaniu metodą MR obraz osłoniaka nerwu przedśionkowo-ślimakowego typowo ulega wzmocnieniu po podaniu kontrastu. W sekwencjach T1-zależnych osłoniaki nerwu przedśionkowo-ślimakowego dają sygnał mocniejszy niż płyn mózgowo-rdzeniowy i najczęściej sygnał izointensywny w stosunku do istoty szarej. W sekwencjach T2-zależnych osłoniaki są typowo hiperintensywne [3]. Torbiele naskórkowe typowo dają sygnał hipointensywny w obrazach T1-zależnych i hiperintensywny w obrazach T2-zależnych [9]. Oponiaki umiejscowione w kącie mostowo-mózdzkowym są zwykle rozpoznawane dopiero w zaawansowanym stadium ze względu na powolny wzrost i późne wystąpienie objawów. W sekwencjach T1-zależnych oponiaki, podobnie jak nerwiaki dają sygnał izointensywny lub hipointensywny. W sekwencjach T2-zależnych oponiaki dają homogenny, izo- lub hiperintensywny sygnał, co pozwala je odróżnić od heterogennych i hiperintensywnych osłoniaków [15].

4. Leczenie guzów kąta mostowo-mózdzkowego

Współczesne metody leczenia guzów kąta mostowo-mózdzkowego obejmują mikrochirurgiczne usunięcie guza, radioterapię stereotaktyczną oraz obserwację i okresową kontrolę przy pomocy rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej [5, 6].

Operacyjne usunięcie guza jest najkorzystniejszym rozwiązaniem u młodych pacjentów. U pacjentów starszych z guzami małego rozmiaru akceptowalnym rozwiązaniem może być obserwacja guza i ewentualna radioterapia stereotaktyczna w przypadku jego powiększenia. W przypadku kompresji pnia mózgu należy zastosować leczenie neurochirurgiczne również u pacjentów w starszym wieku [6].

Wskazania do resekcji mikrochirurgicznej obejmują średnicę guza powyżej 2,5 cm [16], przyrost wielkości guza o co najmniej 1 mm/rok, wewnątrzprzewodową lokalizację guza [5], kompresję pnia mózgu [6] oraz deficyty nerwów czaszkowych V i VII [17]. Ze względu na obecność licznych struktur nerwowych i naczyniowych w okolicy kąta mostowo-mózdzkowego zabiegi w jego obrębie wiążą się ze względnie częstymi powikłaniami pooperacyjnymi [9]. Do najczęstszych powikłań zabiegów operacyjnych w obrębie kąta mostowo-mózdzkowego należą jatrogenne uszkodzenia słuchu, zakażenia rany operacyjnej, zakrzepica żył głębokich, uszkodzenie nerwu twarzonego, zapalenie opon mózgowych, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego oraz powikłania związane ze znieczuleniem [10, 12, 18]. Głównymi drogami dojścia chirurgicznego do guzów kąta mostowo-mózdzkowego są droga przezbłędnikowa, droga retrosigmoidalna, droga przez środkowy dół czaszki lub modyfikacje wyżej wymienionych. Najczęściej wybieranym dostępem jest droga retrosigmoidalna [16]. Znajduje ona zastosowanie w przypadku guzów kąta mostowo-mózdzkowego o rozmiarze do 3 cm. Wybór tej drogi wiąże się jednak z koniecznością ucisku mózdzku oraz ryzykiem pojawienia się zatorów po-

wietrznych [19, 20]. Dostęp przezbłędniowy ma zastosowanie u chorych z zaawansowanym niedosłuchem lub głuchotą. Wiąże się jednak z ryzykiem zniszczenia struktur ucha wewnętrznego oraz stosunkowo częstym wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego. Zaletą dojścia przez dół środkowy czaszki jest stosunkowo niskie ryzyko porażenia nerwu twarzowego, wadą natomiast konieczność ucisku płata skroniowego mózgu [20]. Niezależnie od wybranego dostępu, należy dążyć do totalnej lub subtotalnej resekcji guza przy maksymalnym zachowaniu funkcji neurologicznych. Zabieg operacyjny pozwala uzyskać u części pacjentów istotne zmniejszenie odczuwanych dolegliwości oraz wiąże się z mniejszą liczbą nawrotów niż w przypadku radioterapii stereotaktycznej [20, 21]. W przypadku braku przeciwwskazań zabieg operacyjny powinien być metodą pierwszego wyboru zarówno w przypadku guzów małych, jak i guzów o większych rozmiarach [22].

W leczeniu guzów o małych rozmiarach radioterapia stereotaktyczna pozwala uzyskać istotną poprawę w zakresie odczuwanych przez pacjenta objawów [23]. W przypadku guzów o większym rozmiarze radioterapia stereotaktyczna znajduje zastosowanie jako metoda komplementarna do zabiegu chirurgicznego [21]. Pooperacyjna radioterapia pozwala również uzyskać istotną statystycznie poprawę czasu przeżycia w przypadku guzów o charakterze złośliwym [24]. Wskazaniem do zastosowania radioterapii stereotaktycznej jest rozmiar guza poniżej 3 cm [25]. Zastosowanie radioterapii stereotaktycznej pozwala u części pacjentów uzyskać zadowalające wyniki leczenia przy stosunkowo niskim ryzyku nowych deficytów neurologicznych [26]. Radioterapia stereotaktyczna może być zastosowana jako metoda alternatywna do zabiegu operacyjnego w niektórych grupach pacjentów, takich jak pacjenci w podeszłym wieku lub u pacjentów z licznymi chorobami współistniejącymi [21]. Do najczęstszych powikłań radioterapii stereotaktycznej u pacjentów z guzami kąta mostowo-mózdkowego należą jatrogenne uszkodzenie słuchu, szumy uszne, uszkodzenie nerwu twarzowego oraz zaburzenia równowagi [27]. Metaanaliza z 2023 roku wykazała, że radioterapia stereotaktyczna zastosowana u pacjentów z guzami niewielkich rozmiarów pozwala na dobrą kontrolę choroby przy niskim ryzyku ciężkich powikłań [28].

W wybranych grupach pacjentów można zastosować tak zwaną strategię *wait and scan*, czyli obserwację połączoną z okresową kontrolą przy pomocy rezonansu magnetycznego co 6-12 miesięcy [18]. Do wskazań do obserwacji należą istotne choroby współistniejące u pacjentów powyżej 60. roku życia, mały rozmiar guza, przeciwwskazania do znieczulenia ogólnego oraz brak objawów [27, 29]. Zastosowanie takiej strategii najczęściej wiąże się z postępującym pogorszeniem słuchu [26]. Niemniej jednak, nawet w wśród obciążonych pacjentów w podeszłym wieku, część pacjentów może odnieść większe korzyści z wcześniej wdrożonej interwencji [18].

5. Wnioski

Guzy kąta mostowo-mózdkowego stanowią zróżnicowaną grupę procesów rozrostowych [2, 3, 4]. Typowymi guzami kąta mostowo-mózdkowego są osłoniaki nerwu przedsionkowo-ślimakowego, oponiaki, perlaki, tobiele naskórkowe oraz przerzuty z innych nowotworów OUN [1, 2, 4]. Objawy narastają powoli, przez kilka lat i najczęściej dotyczą narządu słuchu oraz narządu równowagi [4, 5, 6]. Jak dowiedli Park i wsp. [10], badania audiologiczne cechują się dużą czułością w wykrywaniu dużych nerwiaków nerwu przedsionkowego. Niemniej jednak, złotym standardem w diagno-

stycie oraz monitorowaniu guzów kąta mostowo-mózdzkowego pozostaje obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego [6]. Interwencja chirurgiczna jest metodą z wyboru w leczeniu guzów kąta mostowo-mózdzkowego. Wiąże się jednak z koniecznością wybrania odpowiedniego dostępu oraz licznymi potencjalnymi powikłaniami [12, 14, 19]. Alternatywę dla interwencji chirurgicznej stanowi radioterapia stereotaktyczna. Metaanaliza [28] z 2023 roku sugeruje wysoką skuteczność radioterapii stereotaktycznej w wybranych grupach pacjentów oraz rzadkie występowanie powikłań. W przypadku znacznie obciążonych chorobowo pacjentów w podeszłym wieku strategia *wait and scan* pozwala uniknąć narażenia pacjenta na powikłania związane z leczeniem zabiegowym, znieczuleniem ogólnym oraz radioterapią stereotaktyczną [17, 27].

Literatura

1. Mathews S., Nandhan R., Natarajan K., Kameswaran M., *Endoscopy of the cerebellopontine angle: an overview*, Journal of Hearing Science, 2, 2021, s. 19-22.
2. Pepaś R., Śmiechura M., Strużycka M., Konopka W., *Gluchota w przebiegu guza kąta mostowo-mózdzkowego u 5-letniego chłopca – opis przypadku*, Annales Academiae Medicae Silesiensis, 68, 2014, s. 176-180.
3. Tosi U., Guadix S., An A., Wright D., Christos P.J., Pannullo S., Brandmaier A., Knisely J.P.S., Stieg P.E., Ramakrishna R., *Efficacy and comorbidities of hypofractionated and single-dose radiosurgery for vestibular schwannomas: a systematic review and meta-analysis*, Neuro-oncology practice, 8, 2021, s. 391-404.
4. Lal S., Chaturvedi S., Pant I., *Historadiological Correlation of Cerebellopontine Angle Tumors: Series of 122 Cases*, Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery: Official Publication of the Association of Otolaryngologists of India, 1, 2021, s. 45-51.
5. Narożny W., Siebert J., *Współczesne możliwości diagnostyki i terapii guzów kąta mostowo-mózdzkowego*, Forum medycyny rodzinnej, 1, 2010, s. 32-43.
6. Ślusarczyk W., Bażowski P., Kwiec S.J., Marcol W., Suszyński K., Kukier W., Kocur D., Właszczyk A., Lewin-Kowalik J., *Zanik guza o cechach osłoniaka nerwu przedstonkowo-ślizakowego – opis przypadku*, Annales Academiae Medicae Silesiensis, 5, 2014, s. 399-405.
7. Jung M.S., Lee B.D., Park J.M., Lee Y.M., Moon E.S., *A case of right cerebellopontine angle lesion: psychotic symptoms and magnetic resonance imaging findings*, Psychiatry investigation, 3, 2012, s. 307-309.
8. Lee D.H., Schneider E., Lee S.Y., Kim J.S., Koo J.W., *Objective measurement of HINTS (Head Impulse, Nystagmus, Test of Skew) in peripheral vestibulopathy*, Auris, nasus, larynx, 6, 2022, s. 938-949.
9. Jamróz B., Niemczyk K., *Nerwiaki nerwu słuchowego: zalecane postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne*, Polski Przegląd Otorinolaryngologiczny, 1, 2012, s. 12-20.
10. Park M.J., Ahn J.H., Park H.J., Chung J.W., Kang W.S., *Diagnostic Validity of Auditory Brainstem Response for the Initial Screening of Vestibular Schwannoma*, Journal of audiology & otology, 1, 2022, s. 36-42.
11. Kim S.H., Lee S.H., Choi S.K., Lim Y.J., Na S.Y., Yeo S.G., *Audiologic evaluation of vestibular schwannoma and other cerebellopontine angle tumors*, Acta oto-laryngologica, 2, 2016, s. 149-153.
12. Nguyen D.H., Le T.D., Nguyen D.M., Nguyen H.K., Ngo Q.D., Duong D.H., Nguyen, M.D., *Diagnostic performance of quantitative signal intensity measurements on magnetic resonance imaging for distinguishing cerebellopontine angle meningioma from acoustic schwannoma*, European review for medical and pharmacological sciences, 26, 2022, s. 7115-7124.

13. Matsuda M., Onuma K., Satomi K., Naka K., Yamamoto T., Matsumura A., *Exophytic cerebellar glioblastoma in the cerebellopontine angle: case report and review of the literature*, Journal of neurological surgery reports, 1, 2014, s. 67-72.
14. Mishra A., Thomas B., Kapilamoorthy T.R., *Susceptibility weighted imaging – a problem-solving tool in differentiation of cerebellopontine angle schwannomas and meningiomas*, The neuroradiology journal, 3, 2017, s. 253-258.
15. Katsuki M., Narita N., Yasuda I., Tominaga T., *A Case of Trigeminal Neuralgia Due to Cerebellopontine Epidermoid Cyst: Discrepancy between Intraoperative and Radiological Findings of Constructive Interference in Steady State (CISS)*, NMC case report journal, 8, 2021, s. 551-556.
16. D'Amico R.S., Banu M.A., Petridis P., Bercow A.S., Malone H., Praver M., Wang T.J.C., Isaacson S.R., Sisti M.B., *Efficacy and outcomes of facial nerve-sparing treatment approach to cerebellopontine angle meningiomas*, Journal of neurosurgery, 6, 2017, s. 1231-1241.
17. Marinelli J.P., Van Gompel J.J., Link M.J., Carlson M.L., *Microvascular Decompression for Treatment of Trigeminal Neuralgia in Patient with Facial Nerve Schwannoma*, World neurosurgery, 113, 2018, s. 142-145.
18. Feng R., Gu X., Hu J., Lang L., Bi H., Guo J., Pan L., *Surgical treatment and radiotherapy of epidermoid cyst with malignant transformation in cerebellopontine angle*, International journal of clinical and experimental medicine, 7, 2014, s. 312-315.
19. Narożny W., *Chirurgia zawrotów głowy*, Otorynolaryngologia, 1, 2014, s. 26-35.
20. Szajkowski S., Kwiek S.J., Suszyński K., Ślusarczyk W., *Powrót funkcji nerwu twarzowego u chorych po operacjach guzów kęta mostowo-móźdkowego w aspekcie fizjoterapii*, Fizjoterapia Polska, 4, 2007, s. 419-424.
21. Lin E.P., Crane B.T., *The Management and Imaging of Vestibular Schwannomas*, AJNR. American journal of neuroradiology, 38, 2017, s. 2034-2043.
22. Mahboubi H., Haidar Y.M., Moshtaghi O., Ziai K., Ghavami Y., Maducdoc M., Lin H.W., Djalilian H.R., *Postoperative Complications and Readmission Rates Following Surgery for Cerebellopontine Angle Schwannomas*, Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 37, 2016, s. 1423-1427.
23. Bu J., Pan P., Yao H., Gong W., Liu Y., Yu Z., Wang Z., Wu J., Chen G., *Small Cerebellopontine Angle Meningioma-Surgical Experience of 162 Patients and Literature Review*, Frontiers in oncology, 10, 2020, s. 548-558.
24. Roh T.H., Park Y.S., Park Y.G., Kim S.H., Chang J.H., *Intracranial squamous cell carcinoma arising in a cerebellopontine angle epidermoid cyst: A case report and literature review*, Medicine, 96, 2017, s. 94-99.
25. Connor S.E.J., *Imaging of the Vestibular Schwannoma: Diagnosis, Monitoring, and Treatment Planning*, Neuroimaging clinics of North America, 4, 2021, s. 451-471.
26. Zabel A., Debus J., Thilmann C., Schlegel W., Wannemacher M., *Management of benign cranial nonacoustic schwannomas by fractionated stereotactic radiotherapy*, International journal of cancer, 6, 2001, s. 356-362.
27. López Carratalá I., Escorihuela García V., Orts Alborch M., de Paula Vernetta C., Marco Algarra J., *Radiosurgery as treatment for acoustic neuroma. Ten years' experience*, Acta otorinolaringologica espanola, 65, 2014, s. 327-331.
28. Gendreau J.L., Sheaffer K., Macdonald N., Craft-Hacherl C., Abraham M., Patel N.V., Herschman Y., Lindley J.G., *Stereotactic radiosurgery for cerebellopontine meningiomas: a systematic review and meta-analysis*, British journal of neurosurgery, 2, 2023, s. 199-205.
29. Bielińska M., Owczarek K., Nowosielska-Grygiel J., Olszewski J., Pietkiewicz P., *Nerwiaki nerwu VIII jako pierwszy objaw zaburzenia czynności ucha wewnętrznego*, Polish Journal of Otolaryngology, 70, 2016, s. 19-25.

Guzy kąta mostowo-mózdkowego

Streszczenie

Guzy kąta mostowo-mózdkowego stanowią niejednorodną grupę procesów patologicznych ośrodkowego układu nerwowego. W niniejszej pracy przedstawiono najczęstsze typy guzów kąta mostowo-mózdkowego, typowe objawy guzów kąta mostowo-mózdkowego, współczesne metod diagnostyki oraz dostępne metody leczenia w oparciu o przegląd piśmiennictwa. Najczęstszymi objawami guzów kąta mostowo-mózdkowego są postępująca utrata słuchu, zaburzenia równowagi oraz szumy uszne. Złotym standardem w diagnostyce guzów kąta mostowo-mózdkowego pozostaje rezonans magnetyczny. W leczeniu guzów kąta mostowo-mózdkowego stosuje się resekcję mikrochirurgiczną, radioterapię stereotaktyczną oraz obserwację z okresową kontrolą przy pomocy rezonansu magnetycznego. Metodą pierwszego wyboru w leczeniu guzów kąta mostowo-mózdkowego pozostaje chirurgiczna resekcja, podczas gdy radioterapia stereotaktyczna i obserwacja stanowią metody alternatywne. Najczęstszymi powikłaniami leczenia guzów kąta mostowo-mózdkowego są uszkodzenia słuchu, zaburzenia równowagi oraz uszkodzenie nerwu twarzowego.

Słowa kluczowe: mostowo-mózdkowy, kąt, guzy, mikrochirurgia

Cerebellopontine angle tumors

Abstract

Cerebellopontine angle tumors are a heterogeneous group of pathological processes of the central nervous system. This paper presents the most common types of cerebellar-pontine angle tumors, typical symptoms of pontine-cerebellar angle tumors, modern methods of diagnosis, and available methods of treatment based on a review of the literature. The most common symptoms of pontine angle tumors are progressive hearing loss, balance disorders and tinnitus. Magnetic resonance imaging remains the gold standard in the diagnosis of pontine-cerebellar angle tumors. In the treatment of tumors of the pontine-cerebellar angle, microsurgical resection, stereotactic radiotherapy and observation with periodic control using magnetic resonance imaging are used. Surgical resection remains the method of first choice in the treatment of pontine-cerebellar angle tumors, while stereotactic radiotherapy and observation are alternative methods. The most common complications of the treatment of tumors of the pontine-cerebellar angle are hearing impairment, balance disorders and damage to the facial nerve.

Keywords: cerebellopontine, angle, tumors, microsurgical resection

Diagnostyka i przegląd neurochirurgicznych metod leczenia padaczki lekoopornej

1. Wprowadzenie

Historia padaczki jako jednostki medycznej rozpoczyna się już w 400 roku n.e. wraz z niezrozumianym przez ówczesne społeczeństwo stwierdzeniem Hipokratesa, określającym padaczkę jako chorobę mózgu wymagającą leczenia innego niż traktowanie zakłęciami. Od XIX wieku intensywny rozwój zarówno skutecznego leczenia farmakologicznego, jak i coraz bardziej nowoczesnych metod diagnostycznych pozwolił nie tylko na poznanie rzeczywistej etiologii tej choroby, ale przede wszystkim rozpoznanie i umożliwienie funkcjonowania na wysokim poziomie milionom chorym na całym świecie. Leczenie farmakologiczne jako podstawowa forma leczenia sprawdza się w większości przypadków. Część z nich wymaga jednak innego traktowania, w tym leczenia chirurgicznego, będącego tematem poniższej pracy. Celem pracy jest przedstawienie przeglądu neurochirurgicznych metod leczenia padaczki lekoopornej w zestawieniu z najnowszymi wytycznymi leczenia farmakologicznego.

2. Epidemiologia

Padaczka jest jednym z najczęściej występujących schorzeń neurologicznych, obejmujących (według danych WHO z 2023 roku) nawet do 50 milionów przypadków w populacji ogólnej. Ze względu na liczne różnice między krajami rozwijającymi się w stosunku do krajów rozwiniętych, takie jak definicja padaczki jako jednostki chorobowej, sposoby leczenia, dostępność zaawansowanych metod diagnostycznych, a co za tym idzie skuteczność diagnostyczna, dane statystyczne w tych dwóch przypadkach znacząco od siebie odbiegają na niekorzyść krajów rozwijających się [1]. W krajach rozwiniętych na padaczkę cierpi 49 na 100 000 osób, podczas gdy w krajach rozwijających się liczba ta jest znacznie wyższa i wynosi 139 na 100 000 osób [2]. Warto jednak pamiętać, iż są to dane uśrednione, a częstość występowania padaczki jest różna w poszczególnych grupach wiekowych z najwyższym wskaźnikiem zachorowań u pacjentów poniżej 5. i powyżej 65. roku życia [3].

Różnice w definiowaniu padaczki lekoopornej piśmiennictwie wpływają na dane szacunkowe określające odsetek chorych na całym świecie. Według danych z 2018 roku uśredniających dane szacunkowe 35 badań klinicznych ok. 15% pacjentów ze zdiagnozowaną padaczką spełniało kryteria rozpoznania padaczki lekoopornej [4].

¹ koperczak@o2.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

² maciek.lask@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

³ maciej.kuca99@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

3. Definicja i klasyfikacja padaczki

W celu zdefiniowania padaczki jako jednostki chorobowej, w pierwszej kolejności należy zdefiniować pojęcie napadu padaczkowego, będącego objawem warunkującym diagnozę padaczki.

Fisher i in. w 2005 roku zdefiniowali **napad padaczkowy** jako przejściowe występowanie oznak lub/i objawów spowodowanych nieprawidłową nadmierną lub synchroniczną aktywnością neuronów mózgu. Charakteryzuje się swoją przejściowością, wyraźnie ograniczonym czasem trwania oraz wyraźnym jego zapoczątkowaniem oraz (mniej zaznaczonym) zakończeniem. Obraz kliniczny napadu jest zależny od lokalizacji nieprawidłowego pobudzenia neuronów w mózgu, dojrzałości mózgu, przyjmowanych leków i wielu innych czynników. Może się manifestować zaburzeniami ruchowymi, zaburzeniami czucia, widzenia, wpływać na stan świadomości, stan psychiczny czy pamięć [5].

Sama **padaczka** natomiast została przez nich określona jako zaburzenie funkcji mózgu charakteryzujące się trwałą predyspozycją do generowania napadów padaczkowych oraz neurobiologiczne, poznawcze, psychologiczne i społeczne konsekwencje tego stanu. Podkreślają również, że padaczka nie może być definiowana jako pojedyncza jednostka chorobowa, a szereg zaburzeń odzwierciedlających istniejącą dysfunkcję mózgu, wynikającą z różnych przyczyn. Jest to zbiór wszelakich zaburzeń funkcjonowania mózgu, których cechą charakterystyczną jest wysoka predyspozycja do występowania napadów o wszelakiej postaci [5].

W 1989 roku ILAE opracowała klasyfikację **zespołów padaczkowych**, definiowanych jako zespół kliniczno-elektroencefalograficzny, charakteryzujący się zbiorem określonych cech. Wyodrębnienie poszczególnych zespołów znacznie ułatwiło klasyfikację padaczek oraz diagnostykę poszczególnych przypadków jako konkretny zespół, charakteryzujący się występowaniem określonego typu napadów. Wyróżnia się je na podstawie lokalizacji ogniska padaczkowego, typu napadów (ich charakterystyki, częstotliwości, sekwencji i rytmu dobowego), czynników wywołujących lub ich braku, wieku zachorowania, objawów fizycznych, psychicznych, rokowania oraz odpowiedzi na leki. Rozpoznanie konkretnego zespołu padaczkowego warunkuje dalsze postępowanie i sposób leczenia pacjenta [6].

Obecnie wyróżnia się 4 typy zespołów padaczkowych:

- zespoły zlokalizowane;
- zespoły uogólnione;
- zespoły niezidentyfikowane pod względem ogniskowości lub uogólnienia;
- zespoły specjalne [6].

4. Rozpoznanie

Według najnowszych wytycznych ILAE (ang. *International League Against Epilepsy*; Międzynarodowa Liga przeciwpadaczkowa) rozpoznanie padaczki opiera się na:

- stwierdzeniu przynajmniej dwóch nieprovokowanych (lub odruchowych) epizodów napadowych w odstępie czasowym ponad 24 godzin;
- rozpoznaniu zespołu padaczkowego;
- zespoły niezidentyfikowane pod względem ogniskowości lub uogólnienia;

- wystąpieniu jednego nieprovokowanego (odruchowego) napadu padaczkowego oraz istniejące ryzyko nawrotu szacowane na przynajmniej 60% [6].

Według najnowszych wytycznych ILAE z 2010 roku został wprowadzony nowy podział etiologiczny padaczek na genetyczne, strukturalne/metaboliczne oraz z przyczyn nieznanych. Autorzy utrzymują jednak, iż w najbliższej przyszłości podział ten ulegnie modyfikacji [8].

Rozpoznanie padaczki powinno opierać się na szczegółowym wywiadzie z uwzględnieniem wszystkich faz rozwojowych pacjenta oraz uwarunkowań genetycznych. Kolejnym etapem diagnozy powinno być wykonanie podstawowych badań diagnostycznych, takich jak morfologia krwi, badanie EKG, EEG oraz badania neuroobrazowe (MR, TK), pozwalające na wykrycie zmian ogniskowych u 21-37% pacjentów z napadami padaczkowymi. Obecnie metodą z wyboru jest obrazowanie MR, stosowane w każdym przypadku z wyjątkiem pacjentów z wyraźnymi przeciwwskazaniami oraz chorych na padaczkę o znanej przyczynie (np. padaczka pourazowa czy pourazowa), w przypadku których stosuje się obrazowanie TK z kontrastem. W przypadku gdy podstawowe badanie diagnostyczne nie daje pełnych podstaw do rozpoznania padaczki lub gdy rozważana jest możliwość operacyjnego jej leczenia można zastosować metodę monitorowania wideo-EEG [8].

Rozpoznanie **padaczki lekoopornej** opiera się na braku możliwości osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów po dwóch kolejnych próbach interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej. Minimalny czas remisji wynosi 12 miesięcy lub trzykrotność odstępów międzynaapadowego w okresie przed rozpoczęcia leczenia [7].

5. Leczenie farmakologiczne padaczki

Leczenie padaczki opiera się przede wszystkim na stosowaniu leczenia farmakologicznego, dobranego odpowiednio, uwzględniając uprzednio symptomatologię napadów konkretnego przypadku i, jeśli to możliwe, zespołu padaczkowego. Jest to istotne, ponieważ niektóre leki padaczkowe działające pozytywnie na konkretny typ napadów (np. napady ogniskowe) mogą nasilać inne (np. napady toniczno-kloniczne) [5].

Leczenie farmakologiczne standardowo rozpoczyna się po zaistnieniu dwóch spontanicznych napadów padaczkowych lub spełnieniu jednego z kryteriów rozpoznania padaczki ILAE po wystąpieniu jednego spontanicznego napadu. Terapia nowo zdiagnozowanej padaczki opiera się na zastosowaniu jednego leku w monoterapii i modyfikowanie jego dawki w zależności od efektu terapeutycznego w imię zasady *start low and go slow*, co oznacza nic innego jak rozpoczynanie leczenia od niskiej dawki leku i powolne jej zwiększanie do osiągnięcia najniższej skutecznej dawki terapeutycznej. Jeśli po zwiększeniu dawki terapia danym lekiem nadal jest nieskuteczna należy rozważyć zastosowanie leku o innym mechanizmie działania, dodając go do stosowanego obecnie schematu leczenia jako drugi lek, stopniowo zwiększając jego dawkę do dawki skutecznej, a następnie wycofując pierwszy lek. Brak skuteczności stosowania leczenia w monoterapii uzasadnia włączenie politerapii, na którą składa się stosowanie maksymalnie 3 leków jednocześnie [7].

Tabela 1. Wybór leku przeciwpadaczkowego w zależności od rodzaju zespołu padaczkowego; wytyczne Sekcji Padaczki PTN z 2022 roku [5]

Zespół padaczkowy	Opcje terapeutyczne
Napady zgięciowe	ACTH, doustne steroidy, wigabatryna, topiramát, lamotrygina, lewetyracetam, benzodiazepiny, zonisamid, steroidy
Zespół Lennox-Gastaut	Walproinianiny, lamotrygina, topiramát, klobazam, lewetyracetam, rufinamid, briwaracetam, kannabidiol, steroidy
Zespół Dravet	Walproinianiny, fenfluramina, stiripentol, kannabidiol, topiramát, klobazam, fenobarbital, etosuksymid, lewetyracetam
Padaczka z napadami mioklonicznymi-astatycznymi (zespół Doose)	Walproinianiny, lamotrygina, etosuksymid, benzodiazepiny, acetazolamid, lewetyracetam, rufinamid, topiramát Karbamazepina, fenytoina, wigabatryna i lamotrygina są przeciwwskazane
Postępujące padaczki miokloniczne	Walproinianiny, topiramát, benzodiazepiny, fenobarbital, piracetam, lewetyracetam. W chorobach mitochondrialnych walproinianiny są przeciwwskazane
Zespół Landau-Kleffnera	Walproinianiny, diazepam, etosuksymid, benzodiazepiny, steroidy Karbamazepina, fenobarbital i fenytoina mogą pogarszać przebieg choroby
BECTS (padaczka rolandyczna)	Karbamazepina, okskarbazepina, gabapentyna, walproinianiny, lamotrygina, lewetyracetam
Łagodne padaczki potyliczne	Karbamazepina, okskarbazepina, walproinianiny, lewetyracetam
Dziecięca i młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości	Etosuksymid, walproinianiny, lamotrygina, lewetyracetam
Młodzieńcza padaczka miokloniczna	Walproinianiny są lekami pierwszego wyboru u mężczyzn, a lewetyracetam jest lekiem pierwszego wyboru u kobiet. Lamotrygina, topiramát, zonisamid, benzodiazepiny

Tabela 2. Rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z uwzględnieniem charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) oraz systemu refundacji leków w Polsce. Kolejność leków w poszczególnych grupach przedstawiono w porządku alfabetycznym; wybór zależy od doświadczenia lekarza oraz indywidualnego profilu pacjenta [5]

Typ napadów padaczkowych	Terapia podstawowa (monoterapia lub terapia dodana)	Terapia uzupełniająca
Uogólnione toniczno-kloniczne	Fenytoina Karbamazepina, Lamotrygina Lewetyracetam Okskarbazepina, Topiramát Walproinian	Fenobarbital Klobazam Klonazepam Perampanel Prymidon
Nieświadomości	Etosuksymid Lamotrygina Lewetyracetam Topiramát Walproinian	Klobazam Klonazepam
Miokloniczne	Lewetyracetam Topiramát Walproinian	Klobazam Klonazepam Piracetam
Toniczne lub atoniczne	Lamotrygina Lewetyracetam Topiramát Walproinian	Rufinamid

Ogniskowe	Fenytoina Gabapentyna Karbamazepina Lakozamid Lamotrygina Lewetyracetam Okskarbazepina Pregabalina Topiramata Walproinian Zonisamid Briwaracetamc, Cenobamat, Eslikarbazepina	Fenobarbital Klobazam Prymidon Tiagabinab Wigabatryna
-----------	---	---

6. Przedoperacyjna diagnostyka padaczki lekoopornej

Po postawieniu rozpoznania padaczki lekoopornej należy rozważyć możliwość leczenia metodami chirurgicznymi. W schemacie postępowania w takich przypadkach w pierwszej kolejności stosuje się przedoperacyjną diagnostykę padaczki, której celem jest przede wszystkim potwierdzenie padaczkowego charakteru incydentów klinicznych, a w następnej kolejności określenie lokalizacji obszaru padaczkorodnego. Badania stosowane w tym celu to nieinwazyjne badanie LTM i wideo-EEG, badania radiologiczne, takie jak MRI, PET, SPECT oraz badania neuropsychologiczne [6].

W pierwszym etapie diagnostyki wykonuje się długoterminowe, nieinwazyjne badanie wideo-EEG z użyciem elektrod powierzchniowych. Celem wideo-EEG w pierwszym etapie jest zarejestrowanie wystarczającej liczby monomorficznych klinicznie i elektroencefalograficznie napadów ogniskowych w zapisie EEG z rejestracją z możliwie największej liczby kanałów. Sytuacją najbardziej pożądaną jest taka, w której zapis EEG, obraz kliniczny oraz badania neuroobrazowe są zgodne względem siebie i potwierdzają, że obszarem padaczkorodnym jest określony rejon mózgu – wówczas diagnostyka przedoperacyjna może zostać zakończona na tym etapie. Jeśli natomiast mają miejsce choćby najdrobniejsze wątpliwości co do lokalizacji ogniska, należy przejść do kolejnych etapów monitorowania, jakimi są badania inwazyjne [6].

Drugi etap diagnostyki opiera się na wykonaniu wewnątrzczaszkowego wideo-EEG, przeprowadzanego z użyciem elektrod inwazyjnych podtwardówkowych lub głębokich. Badania inwazyjne są stosowane po uprzednim zlokalizowaniu potencjalnych ognisk padaczkorodnych w badaniach nieinwazyjnych, a rodzaj użytych elektrod jest zależny od tejże lokalizacji. W przypadku badania głębokich korowych i podkorowych okolic mózgu oraz w sytuacji konieczności rejestracji czynności bioelektrycznej obu półkul z wyboru stosowane są elektrody głębinowe. Elektrody podtwardówkowe natomiast umożliwiają pokrycie dużego obszaru kory z mapowaniem obszarów elokwentnych [6].

Jako etap trzeci stosowane jest śródoperacyjne mapowanie elektrokortykograficzne (ECoG) – metoda służąca do bezpośredniej oceny obszaru padaczkorodnego. Nie jest to jednak etap niezbędny w diagnostyce przedoperacyjnej [6].

Przedoperacyjne badanie **MRI** o odpowiedniej rozdzielczości pozwala na wykrycie zmian mogących odpowiadać za występowanie napadów padaczkowych, szczególnie jeśli zmiany strukturalne korelują z innymi wynikami badań diagnostycznych [6].

Badanie **PET** wykonuje się w okresach międzynaapadowych w poszukiwaniu obszarów zmniejszonego lub asymetrycznego metabolizmu ¹⁸Ffluorodeoksyglukozy (FDG), świadczących o obecności ogniska padaczkorodnego. PET stosuje się zazwyczaj w przypadku wątpliwego wyniku badania MRI lub w przypadku różnicowania padaczki skroniowej z pozaskroniową [6].

Badanie **SPECT** jest wykonywane śródnapadowo i pozwala na precyzyjne określenie obszaru ogniska padaczkorodnego poprzez wykorzystanie zjawiska przekrwienia

ogniska w trakcie napadu. Zdjęcia wykonuje się zarówno w trakcie napadu (lub zaraz po nim), jak i w okresie międzynapadowym, a następnie nakłada na obraz MRI [6].

Istotnym diagnostycznie badaniem, którego wykonanie jest konieczne przed planowanym zabiegiem operacyjnym usunięcia struktur przyśrodkowych płata skroniowego, jest test Wady. Polega na dotętnicznym podaniu krótkodziałającego barbituranu (amobarbital, propofol) w celu określenia lateralizacji językowej i oceny pamięci. Interpretacja testu pozwala określić potencjalne ubytki pamięciowe po usunięciu części hipokampa, w obrębie którego znajduje się ognisko padaczkorodne – jeśli po podaniu amobarbitalu do półkuli z uszkodzonym hipokampem nie powoduje istotnych różnic w zapamiętywaniu oraz zostanie potwierdzone prawidłowe funkcjonowanie hipokampa po stronie przeciwnej, ryzyko wystąpienia pooperacyjnych deficytów pamięciowych jest niewielkie [6].

7. Metody operacyjne leczenia padaczki lekoopornej

Chirurgiczne metody leczenia padaczki można podzielić na trzy główne grupy:

- resekcyjne;
- rozłączeniowe;
- neuromodulujące.

7.1. Zabiegi resekcyjne

Zabiegi resekcyjne są najczęściej stosowaną metodą chirurgicznego leczenia padaczek, cechującą się skutecznością sięgającą nawet 80%. Są przeprowadzane, jeśli w badaniach diagnostycznych poprzedzających zabieg zostanie uwidocznione jedno, ściśle odgraniczone ognisko padaczkorodne, znajdujące się w nieelokwentnych rejonach mózgu.

Chirurgiczne metody leczenia padaczki przyśrodkowego płata skroniowego obejmują **przednio-przyśrodkową lobektomię skroniową (ATL)** oraz **amygdalohypokampektomię**. ATL jest zabiegiem znajdującym swoje zastosowanie w przypadkach ze strefą padaczkorodną obecną po jednej stronie płata skroniowego [9].

Zabieg wykonuje się u pacjenta w pozycji leżącej z uniesieniem barku po jednej stronie i równoczesnym obróceniem jego głowy w stronę przeciwną. Polega on na usunięciu ok. 3,5 cm kory nowej płata skroniowego półkuli dominującej (nawet do 5 cm w przypadku półkuli niedominującej). Resekcja obejmuje również dużą część ciała migdałowatego oraz ok. 3 cm długości hipokampa. Technika operacji jest modyfikowalna w zależności od pacjenta, wyników przedoperacyjnych badań diagnostycznych, neuropsychologicznych oraz testu Wada. Jeśli w trakcie operacji na podstawie obrazu uzyskanego wskutek śródoperacyjnego mapowania elektrokortykograficznego obszar padaczkorodny okazuje się być mniejszy, niż zakłada standardowa technika operacji, resekcja może przebiegać w oparciu o dane uzyskane w ten sposób, a obszar resekcji może zostać ograniczony [8].

Do powikłań po ATL zalicza się zaburzenia pola widzenia wtórne do uszkodzenia pętli Meyera oraz zaburzenia pamięci, występujące częściej po rozleglejszej resekcji na niedominującej półkuli mózgu. Skuteczność operacji, określana jako zahamowanie napadów padaczkowych, może sięgać nawet 58% w ciągu roku obserwacji po wykonaniu zabiegu (w porównaniu z 8% chorych nieleczonych operacyjnie) [9].

Selektywna **amygdalohypokampektomia** wiąże się z podobną skutecznością jak ATL przy mniejszym ryzyku powikłań. Zabieg ten znajduje zastosowanie u pacjentów

z padaczką przyśrodkowego płata skroniowego współistniejącą ze stwardnieniem hipokampa. Podczas zabiegu pacjent układany jest na plecach z uniesioną głową i obróconą o 90 stopni w stronę przeciwną do operowanej skroni. Nacięcie skóry wykonuje się ok. 1 cm od skrawka ucha. Powięź skroniowa i mięsień skroniowy są następnie nacinane w taki sam sposób jak skóra głowy. W następnej kolejności wykonuje się kraniotomię oraz nacięcie opony twardej. Środkowy zakręt skroniowy jest następnie nacinany na długości ok. 3 cm. Hipokamp jest oddzielany od zakrętu hipokampa przez nacięcie pajęczynówki bruzdy hipokampa, a następnie usuwa się zakręt hipokampa [9].

Hemisferektomia znajduje zastosowanie w przypadku napadów połowicznych, zespołu padaczki połowicznej czy pourazowej. Hemisferektomia klasyczna polega na usunięciu całej półkuli mózgowej i wykonuje się ją jedynie u pacjentów z całkowicie lub prawie całkowicie zaburzoną funkcją resekowanej półkuli, u których zmiany organiczne i elektrofizjologiczne dotyczą wyłącznie uszkodzonej półkuli. Główne metody operacyjne obejmują między innymi **hemisferektomię funkcjonalną**, polegającą na usunięciu kory płata skroniowego za pomocą dwóch nacięć korowych, biegnących wzdłuż górnego zakrętu skroniowego. Hipokamp, zakręt hipokampa, środkowa część haka i boczna część ciała migdałowatego są następnie usuwane za pomocą aspiratora ultradźwiękowego. W kolejnym etapie przecina się wieniec promienisty, a następnie przód oraz tył ciała modzelowatego. Granicę resekcji stanowi tętnica okołospoidłowa. Po zakończeniu operacji linia resekcji przebiega od tylnej części komory bocznej do jamy bieguna skroniowego [12].

Lezjonektomia jest zabiegiem polegającym na usunięciu ogniska padaczkorodnego, powstałego na skutek zmian strukturalnych mózgu, takich jak naczyniaki, dysplazja korowa, heterotopia, niskozróżnicowane guzy (glejaki, hamartoma). Leczenie chirurgiczne ma na celu bezpieczne usunięcie tej zmiany – bez uszkodzenia okolic elokwentnych mózgu, a jeśli jest to niemożliwe, uszkadza się drogi szerzenia się wyładowań padaczkowych.

7.2. Metody rozłączeniowe

Kalozotomia to metoda polegająca na przecięciu długich włókien kojarzeniowych przebiegających przez spoidło wielkie. Przeprowadza się go u pacjentów, u których wykonanie zabiegu metodą resekcyjną jest niemożliwe, a same napady są uciążliwe, często rozpoczynające się od upadku i prowadzące do wtórnych obrażeń głowy. Istotą tej procedury jest przerwanie szerzenia się wyładowań neuronów z jednej półkuli na drugą. Wykonanie kalozotomii powoduje złagodzenie napadów padaczkowych przez zmniejszenie ich częstości, ograniczenie zakresu lub zmianę ich charakteru. Metoda ta jest zaliczana do metod paliatywnych leczenia padaczki. Technika zabiegu polega na kraniotomii czołowo-pośrodkowej przeciwstronnie do półkuli dominującej i po przejściu przez szczelinę międzypółkulową dotarciu do spoidła wielkiego. Cięcie prowadzi się w linii pośrodkowej na długości 4 cm [13].

7.3. Metody neurostymulujące

Najczęstszymi metodami neurostymulacji wykorzystywanymi do leczenia padaczki lekoopornej są **stymulacja nerwu błędnego (VNS)** oraz **głęboka stymulacja mózgu (DBS)**.

Choć VNS jest metodą wykorzystywaną od 1997 roku mechanizm jej działania nie jest do końca poznany. Aktywacja nerwu błędnego wiąże się zarówno z działaniem terapeutycznym, jak i z wywoływaniem działań niepożądanych, takich jak kaszel, chrypka

czy zaburzenia oddychania, związanych z drażnieniem eferentnej przywspółczulnej części nerwu błędnego. Aktywacja aferentnej części lewego nerwu błędnego powoduje rozmaite oddziaływanie na struktury mózgu, takie jak układ limbiczny, twór siatkowaty wstępujący, różne odcinki szlaków adrenergicznych, co jest wykorzystywane jako zasadnicze działanie przeciwpadaczkowe. Technika zabiegu opiera się na podskórnym wszczepieniu generatora, zaopatrzonego elektrody stymulujące nerwy błędne oraz baterie o żywotności 6-11 lat. Generator to dwuczęściowe urządzenie, prowadzące samoczynnie drażnienie prądem pulsacyjnym nerwy błędne w cyklach 30 sekund drażnienia z 5-minutową przerwą, działające prewencyjnie wobec napadów padaczkowych. Druga część generatora służy natomiast do stymulacji regulowanej przez pacjenta, mającej na celu zahamowanie już rozpoczętego napadu [13].

Mechanizm działania **DBS** opiera się na zahamowaniu propagacji wyładowań padaczkowych lub na zahamowaniu aktywności ogniska padaczkorodnego. DBS w leczeniu padaczki stosuje się obecnie do stymulacji różnych jąder wzgórza, mózdzku, zwojów podstawy. Część tych metod jest jeszcze na etapie badań eksperymentalnych na modelach zwierzęcych (np. stymulacja mózdzku), jednak stymulacja jąder wzgórza w szybkim tempie zdobywa uznanie w kwestii zmniejszania intensywności napadów u pacjentów z ciężkimi padaczkami [13].

8. Wnioski

Lekooporność padaczek jest problemem powszechnym, obejmującym nawet 30% pacjentów cierpiących na tę chorobę. Ze względu na skomplikowany – co więcej, nie do końca poznany – patomechanizm tego zjawiska wprowadzanie nowych leków przeciwpadaczkowych nie zmienia danych statystycznych w tej kwestii. Wieloletnia nieskuteczna farmakoterapia wywiera niekorzystny wpływ psychospołeczny zarówno na pacjentów, jak i ich najbliższe środowisko, dlatego tak istotne jest poszukiwanie innych metod terapii, jakimi mogą być metody neurochirurgiczne. Mimo że wyniki leczenia chirurgicznego są imponujące, zakwalifikowani do leczenia są nieliczni (jedynie 25-50% chorych z padaczką lekooporną). Tworzą więc niewielką grupę badawczą, dlatego wyniki statystycznej skuteczności zabiegów mogą ulec zmianie w ciągu kilku lat. Należy również uwzględnić fakt, iż poza stymulacjami są to zabiegi niezwykle inwazyjne, nieodwracalne, wiążące się z ogromnym ryzykiem trwałego uszkodzenia mózgu. Mimo wszystko jednak wzrost dokładności metod diagnostycznych, ich coraz częstsze wykorzystywanie przy stole operacyjnym, a także doskonalenie samych technik operacyjnych z wykorzystaniem coraz bardziej nowatorskiego sprzętu świadczy o tym, że przyszłość niesie ze sobą nadzieje na rozwój tej dziedziny medycyny.

Literatura

1. Ngugi A.K., Bottomley C., Kleinschmidt I., Sander J.W., Newton C.R., *Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach*, Epilepsia. Official Journal of the International League Against Epilepsy, 51(5), 2010, s. 883-890.
2. *Epilepsy*, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> [data dostępu: 09.02.2023].
3. Zack M.M., Kobau R., *National and State Estimates of the Numbers of Adults and Children with Active Epilepsy – United States, 2015*, MMWR Morbidity Mortality Weekly Report, 66(31), 2017, s. 821-825.
4. Kalilani L., Sun X., Pelgrims B., Noack-Rink M., Villanueva V., *The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis*, Epilepsia. Official Journal of the International League Against Epilepsy, 59(12), 2018, s. 2179-2193.
5. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W., Elger C., Genton P., Lee P., Engel J. Jr., *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*, Epilepsia. Official Journal of the International League Against Epilepsy, 46(4), 2005, s. 467-607.
6. Rejda K., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Błaszczyk B., Halczuk I., Rysz A., Rola R., Sienkiewicz-Jarosz H., Ryglewicz D., *Diagnostyka i leczenie padaczki – wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*, Polski Przegląd Neurologiczny, 18(4), 2022, s. 201-219.
7. Rejda K., Rola R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Halczuk I., Błaszczyk B., Rysz A., Ryglewicz D., *Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*, Polski Przegląd Neurologiczny, 12(1), 2016, s. 15-27.
8. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., Buchhalter J., Cross J.H., van Emde Boas W., Engel J., French J., Glauser T.A., Mathern G.W., Moshé S.L., Nordli D., Plouin P., Scheffer I.E., *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009*, Epilepsia. Official Journal of the International League Against Epilepsy, 51(4), 2010, s. 491-724.
9. Sheng J., Liu S., Qin H., Li B., Zhang X., *Drug-Resistant Epilepsy and Surgery*, Current Neuropharmacology, 16(1), 2018, s. 17-28.
10. Çataltepe O., Weaver J., *Anteromesial Temporal Lobectomy*, Resective Surgical Techniques in Temporal Lobe Epilepsy, s. 137-146.
11. Bozkurt B., da Silva Centeno R., Chaddad-Neto F., da Costa M.D., Goiri M.A., Karadag A., Tugcu B., Ovalioglu T.C., Tanriover N., Kaya S., Yagmurlu K., Grande A., *Transcortical selective amygdalohippocampectomy technique through the middle temporal gyrus revisited: An anatomical study laboratory investigation*, Journal of Clinical Neuroscience, 34, 2016, s. 237-245.
12. Brotis A.G., Georgiadis I., Kostas N., Fountas K.N., *Hemispherectomy: Indications, Surgical Techniques, Complications, and Outcome*, Journal of Neurology & Neurophysiology, 6(4), 2015, s. 300.
13. Kaczorowska B., Pawelczyk M., Przybyła M., *Chirurgiczne metody leczenia padaczki*, Aktualności Neurologiczne, 12(3), 2012, s. 159-163.

Diagnostyka i przegląd neurochirurgicznych metod leczenia padaczki lekoopornej

Streszczenie

Padaczka, jako jedno z najczęstszych schorzeń neurologicznych, stanowi istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny. Nawet do 30% chorych z rozpoznaniem padaczki nie odpowiada na leczenie farmakologiczne, co stało się podstawą do szukania nowych, coraz bardziej innowacyjnych metod jej leczenia – w tym metod chirurgicznych. Poniższa praca przedstawia zarys epidemiologii, przegląd wytycznych i nowoczesnych

metod diagnostycznych oraz aktualnych metod leczenia padaczki, zarówno farmakologicznego, jak i operacyjnego. Przedstawiony został podział zabiegów operacyjnych ze względu na ich rodzaj na zabiegi resekcyjne, metody rozłączeniowe oraz neurostimulujące. Autorzy podkreślają istotę dokładnej diagnostyki oraz zalety wdrażania nowoczesnych metod w terapii padaczki, szczególnie w przypadku chorych objętych wieloletnią nieskuteczną farmakoterapią. Celem pracy jest przedstawienie przeglądu neurochirurgicznych metod leczenia padaczki lekoopornej w zestawieniu z najnowszymi wytycznymi leczenia farmakologicznego. Słowa kluczowe: padaczka lekooporna, neurochirurgiczne metody leczenia padaczki, diagnostyka padaczki

Diagnostics and review of neurosurgical methods of treatment of drug-resistant epilepsy

Abstract

Epilepsy, being of the most common neurological diseases, is a significant diagnostic and therapeutic issue. Up to 30% of patients diagnosed with epilepsy do not respond to pharmacological treatment, which has become the cause for searching new, more and more innovative methods of its treatment – including surgical methods. The following paper presents an outline of epidemiology, an overview of guidelines and modern diagnostic methods as well as current methods of epilepsy treatment, both pharmacological and surgical. The division of surgical procedures according to their type into resection procedures, disconnection methods and neurostimulating procedures was presented. The authors emphasize the importance of accurate diagnostics and the advantages of implementing modern methods in the treatment of epilepsy, especially in the case of patients ineffectively treated pharmacologically for a long period of time. The aim of the paper is to present an overview of neurosurgical methods of treatment of drug-resistant epilepsy and the latest guidelines of epilepsy pharmacological treatment.

Keywords: drug-resistant epilepsy, epilepsy surgery, epilepsy diagnosis

Zastosowanie technik głębokiej stymulacji mózgu w terapii chorób psychicznych opornych na leczenie

1. Wprowadzenie

Kliniczne zastosowanie technik głębokiej stymulacji mózgu (ang. *deep brain stimulation*, DBS) jest jednym z najważniejszych postępów neuronauk w ciągu ostatnich ponad dwóch dekad. Do niedawna postęp technologiczny w tej dziedzinie był w znacznej mierze dyktowany ograniczeniami, takimi jak duże rozmiary baterii, jej ograniczona żywotność i konieczność częstej wymiany. Jednak pojawienie się wielu producentów technologii DBS na światowym rynku wywołało międzynarodową konkurencję, wobec czego obecnie obserwujemy przyspieszony rozwój w tym obszarze [1-3]. Przewlekła stymulacja ma nie tylko bezpośredni fizjologiczny wpływ na sieci neuronalne, ale także powoduje szereg zmian komórkowych, molekularnych i neuroplastycznych [4]. Do tej pory zatwierdzono niewiele wskazań do DBS, przy czym zdecydowana większość zabiegów wykonywana jest w przypadku zaburzeń ruchowych, najczęściej choroby Parkinsona (PD) [5]. Ponadto DBS skutecznie stosowano w zespołach bólowych, takich jak ból neuropatyczny i klasterowe bóle głowy, a także w przypadku padaczki [6-8]. Korzystny profil bezpieczeństwa i wykazanie skuteczności w kilku randomizowanych kontrolowanych badaniach dało zielone światło ku próbom zastosowania DBS w zaburzeniach psychicznych. Pomimo znaczących postępów w ich psycho- i farmakoterapii w pewnych grupach chorych leczenie pozostaje nieskuteczne lub niedostateczne. Lepsze zrozumienie złożonego sposobu działania DBS prowadzi do bardziej wszechstronnego zrozumienia skutków przewlekłej stymulacji w układzie nerwowym i daje szansę wielu pacjentom na powrót do zdrowia.

2. Depresja lekooporna

Zaburzenia depresyjne nawracające o ciężkim przebiegu, według aktualnie obowiązującej klasyfikacji ICD-11, to często występujące, przewlekłe schorzenie powodujące niepełnosprawność oraz generujące wysokie koszty opieki zdrowotnej [9, 10]. Oszacowany wskaźnik chorobowości w ciągu całego życia wynosi odpowiednio 14,6 i 11,1% w krajach o wysokim i niskim/średnim dochodzie [11, 12]. Pomimo szerokiej dostępności standardowych leków przeciwdepresyjnych, u jednej trzeciej chorych nie uzyskuje się odpowiedzi terapeutycznej na zadowalającym poziomie [13]. Brak odpowiedzi na kilkusetapowy algorytm leczenia jest powszechnie określany jako oporność na leczenie

¹ katarz123@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

² kilianowskipl@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

³ tatiana.henek@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

⁴ kinga.krawczyk422@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

(ang. *treatment-resistant depression*, TRD), chociaż wciąż toczy się dyskusja na temat jej dokładnej definicji [14]. Z tego względu poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych dla TRD, o innych punktach uchwytu stanowi obecnie priorytet badawczy [15]. Przeprowadzone w ostatnich latach badania wskazują na skuteczność ketaminy w zapewnieniu szybkiego działania przeciwdepresyjnego u pacjentów z TRD [16, 17]. Niemniej jednak, jej długoterminowa skuteczność pozostaje niejasna, a z klinicznego punktu widzenia farmakoterapeutyczne możliwości obarczone są ryzykiem występowania poważnych działań niepożądanych, takich jak efekty psychomimetyczne czy ryzyko nadużywania substancji [18]. Istnieje prawdopodobieństwo, że zastosowanie celowanych i odwracalnych interwencji modulujące konkretne obszary sieci neuronowej mózgu mogłyby stanowić skuteczną i bezpieczną formę terapii TRD. Kluczową kwestią stanowi wytypowanie potencjalnie głównych rejonów dla DBS. Odbywa się to za pomocą czynnościowych badań obrazowych oraz ogólnej wiedzy z zakresu neuropatologii zaburzeń psychicznych. Do tej pory w badaniach klinicznych oceniano efekty terapeutyczne DBS u uczestników z TRD w kilku głównych obszarach mózgu: podkolanowej korze obręczy (pole Cg25 Brodmana), polu podspoidłowym (SCC), jądrze półleżącym (NAc), brzuszny prządkowiu (VC/VS) lub części brzusznej odnogi przedniej torebki wewnętrznej (vALIC), przysrodkowej wiązki przodomózgowia (MFB), bocznym jądrze uzdeczki (LHb) i konarze dolnym wzgórza (ITP) [13]. Celem pierwszych prób stymulacji w 2005 roku było SCC [19]. Od tamtej pory ponad 200 chorych z rozpoznaniem TRD otrzymało eksperymentalną DBS [20]. Największą dotychczas ilość prób wykonano w SCC oraz torebce brzusznej/prządkowiu brzuszny. W tabeli przedstawiono podsumowanie ocen skuteczności i bezpieczeństwa wybranych metod.

Tabela 1. Wybrane rejony strategiczne w głębokiej stymulacji mózgu w terapii lekoopornych zaburzeń depresyjnych

Badanie	Cel	Odsetek odpowiedzi	Odsetek remisji
Mayberg i in., 2005 [19] Torres, 2008 [21]	SCG	66,7%	33,3%
Kennedy i in., 2011 [22] Williams i in., 2016 [23]	SCG	75,0%	50,0%
Jiménez i in., 2005 [24] Schlaepfer i in., 2013 [25]	sMFB	85,7%	57,1%
Kuo i in., 2014 [26] Bergfeld i in., 2016 [27]	vALIC	40,0%	20,0%

Ponieważ badania dotyczące DBS w TRD wykazują niespójne wyniki, prowadzi to do dyskusji na temat wybranych projektów badań, prawidłowej interpretacji wyników i najlepszego celu (celów) dla neuromodulacji. Depresja obejmuje różne podtypy kliniczne, a spojrzenie na jednorodną podgrupę pacjentów z depresją może prowadzić do spersonalizowanego podejścia w DBS. Z jednej strony odsetek odpowiedzi i remisji w analizie siedmiu badań wyniósł odpowiednio 56 i 32%, podczas gdy odsetek nawrotów był stosunkowo niski (14%), co sugeruje, że leczenie to można uznać za obiecujące [20]. Potrzebne są dalsze dobrze zaprojektowane, kompleksowe badania kliniczne na dużej próbie pacjentów w celu poszukiwania optymalnych struktur mózgu do modulowania obwodów nerwowych oraz do zbadania mechanizmów leżących u podstaw leczenia DBS.

3. Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne oporne na leczenie

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ang. *obsessive-compulsive disorder*, OCD) charakteryzuje się występowaniem niepokojących, uporczywych myśli, wyobrażeń lub impulsów, które są odbierane jako natrętne i bezsensowne (obsesje) i/lub nadmiernie powtarzającymi się zachowaniami lub przymusowymi czynnościami (kompulsje), mającymi na celu zneutralizowanie lęku wywołane obsesjami [28]. Zapadalność na OCD w ciągu całego życia wynosi 2%; tylko u połowy chorych można uzyskać redukcję objawów o 40-60%. Stosowana jest w tym celu farmakoterapia i psychoterapia behawioralna [29]. U pozostałych przebieg choroby znacząco utrudnia normalne funkcjonowanie. Pod koniec lat 90. Nuttin i wsp. przeprowadzili pierwsze badanie z wykorzystaniem głębokiej stymulacji mózgu w leczeniu OCD [30]. Obiecujące wyniki tych badań wzbudziły duże zainteresowanie w tej dziedzinie, co zaowocowało opublikowaniem kolejnych doniesień. Dopiero w 2009 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła DBS w ramach programu HDE (ang. *Humanitarian Device Exemption*, HDE) [31]. Wiązało się to z możliwością stosowania DBS jako alternatywy dla bardziej inwazyjnych procedur, takich jak kapsulotomia, która budzi ogromne kontrowersje między innymi z powodu swej neurologicznej traumatyczności [32]. Do najczęściej typowanych obszarów mózgu do implantacji generatora impulsów należą ALIC, brzuszne prążkowie/torebka brzuszna, jądro połączone (NAc) oraz jądro ogoniaste. W większości badań zaobserwowano znaczną poprawę w zakresie objawów depresyjnych i ogólnego funkcjonowanie, zwykle (choć nie zawsze) równoległe ze spadkiem nasilenia obsesji i kompulsji [33]. W tabeli 1 podsumowano wyniki wybranych badań.

Tabela 2. Wybrane rejony w DBS w leczeniu lekoopornego OCD

Rejon	Wyniki	Badanie
Torebka wewnętrzna	W ciągu roku u przynajmniej 50%	Abelson i in. [34]
Jądro podwzgórzowe	chorych opornych na leczenie	Mallet i in. [35]
Jądro połączone/jądro ogoniaste	wykazano częściową poprawę	Greenberg i in. [36]

4. Uzależnienia

Uzależnienie od substancji psychoaktywnych stanowi bardzo znaczący problem zdrowia publicznego, charakteryzujący się wysokim odsetkiem nawrotów (nawet do 50-70%) [37], pomimo kompleksowej opieki medycznej. Według ostatnich badań palenie, nadużywanie alkoholu i nielegalne używanie narkotyków jest przyczyną 11,8 miliona zgonów rocznie, czyli więcej niż wszystkich zgonów z powodu raka [38]. Poszukiwane są nowe terapie, a prowadzone od niemal 20 lat badania na modelach zwierzęcych dają szansę na skuteczne wykorzystanie technik DBS. Najczęstszym celem stymulacji było jądro połączone, kluczowa struktura w mezolimbicznej ścieżce nagrody. Ponadto mezolimbiczny szlak nagrody przechodzi szereg zmian neuroplastycznych. Głównym z nich jest względna niedoczynność kory przedczołowej, która, jak się uważa, prowadzi do zmniejszonej kontroli impulsów, charakterystycznej dla uzależnienia od narkotyków. Chociaż badania na zwierzętach w dużej mierze wykazały obiecujące wyniki, obecne badania DBS dotyczące uzależnienia od narkotyków wykorzystują głównie stymulację podczas aktywnego używania substancji psychoaktywnych. Potrzeba więcej danych na temat wpływu DBS podczas odstawienia, aby zapobiegać przyszłym nawrotom [39]. Zarówno Guo i in. [40] oraz Hamilton i in. [41] zgłaszali zmniejszenie zachowań

związanych z poszukiwaniem heroiny i kokainy dzięki terapii DBS stosowanej podczas odstawienia. Co ciekawe, badania te były również jednymi z nielicznych, w których badano jednostronny NAc DBS. Wykazano, że stymulacja prawostronna jądra połączonego zmniejsza zachowania związane z poszukiwaniem heroiny bez znaczącej różnicy w porównaniu ze stymulacją obustronną, przy czym lewostronny DBS w obszarze NAc okazał się nieskuteczny [40]. Wyniki kilku badań wskazały skuteczność stymulacji o niskiej częstotliwości (<50 Hz) [42-44]. Chociaż stymulacja o wysokiej częstotliwości jest skutecznie stosowana zwłaszcza w leczeniu zaburzeń ruchowych (choroba Parkinsona, dystonia). Jej efekty są na ogół przejściowe, a objawy nawracają po zaprzestaniu stymulacji [45]. Ponadto jest mało prawdopodobne, aby stymulacja o wysokiej częstotliwości odwróciła zmiany neuroplastyczne, które występują w odpowiedzi na uzależnienie [42]. Należy przeprowadzić dodatkowe badania przedkliniczne i kliniczne w celu ustalenia skuteczności DBS w leczeniu uzależnienia od narkotyków. Istnieją jednak kwestie etyczne i logistyczne, które dotyczą w szczególności tej choroby. DBS może nie być odpowiedni dla pacjentów, którzy aktywnie nadużywają narkotyków, a ponadto, gdyby DBS miało być stosowane w tej populacji, pojawiłyby się obawy co do zdolności pacjenta do wyrażenia świadomej zgody pod wpływem substancji psychoaktywnych.

5. Działania niepożądane

Wpływ głębokiej stymulacji mózgu na funkcje poznawcze oraz jego psychiatryczne skutki nadal pozostają kwestią kontrowersyjną [46]. Mechanizm techniki i jej efekty neuronowe nie są jeszcze w pełni poznane, co oznacza, że wiele badań klinicznych z udziałem DBS przeprowadzono w oparciu o hipotezy o znacznym stopniu niepewności. Możliwe powikłania spowodowane wszczęciem elektrody można podzielić na cztery grupy: okołoperacyjne, pooperacyjne, techniczne i wywołane stymulacją działania niepożądane [47]. Badania nad DBS w leczeniu depresji lekoopornej, w których stymulowano jądro połączone, wykazały kilka działań niepożądanych, takich jak drgawki, pobudzenie i przejściowy wzrost lęku. Ponadto zgłoszono jedną próbę samobójczą i jedno dokonane samobójstwo, dla których związek z leczeniem DBS jest jednak niepewny [9].

6. Dalsze perspektywy i kwestie etyczne

Ewolucja DBS i jej miejsce w postępowaniu z chorymi z opornymi na leczenie chorobami mózgu są ściśle związane z postępem technologicznym. Przez dwie dekady brak konkurencji utrzymujący się w branży producentów DBS, spowodował, że technologia ta w rezultacie ucierpiała z powodu stagnacji, pozostając pokolenie do tyłu. Pojawienie się na rynku kilku konkurencyjnych producentów daje nadzieje na intensywniejszy rozwój głębokiej stymulacji mózgu. Z drugiej strony przychodzi nam się mierzyć z nierozpowszechnionym wcześniej zjawiskiem – koncepcja bezpośredniego łączenia obwodów neuronowych z oprogramowaniem na urządzeniach cyfrowych może wiązać się z nieprzewidzianymi zagrożeniami [48]. W ciągu ostatnich kilku lat hakowanie technologii cyfrowych i programów osiągnęło nowy wymiar, a w dobie „internetu rzeczy” dysfunkcja technologii spowodowana atakami typu „rozproszona odmowa usługi” stała się rzeczywistością [49]. Jak zasugerowano w artykule „The Economist” z 2019 roku *połączony świat będzie placem zabaw dla hakerów* [50].

Literatura

1. Deeb W., Giordano J.J., Rossi P.J., Mogilner A.Y., Gunduz A., Judy J.W., Klassen B.T., Butson C.R., Van Horne C., Deny D., Dougherty D.D., Rowell D., Gerhardt G.A., Smith G.S., Ponce F.A., Walker H.C., Bronte-Stewart H.M., Mayberg H.S., Chizeck H.J., Langevin J.P., Volkmann J., Ostrem J.L., Shute J.B., Jimenez-Shahed J., Foote K.D., Wagle Shukla A., Rossi M.A., Oh M., Pourfar M., Rosenberg P.B., Silburn P.A., de Hemptine C., Starr P.A., Denison T., Akbar U., Grill W.M., Okun M.S., *Proceedings of the Fourth Annual Deep Brain Stimulation Think Tank: A Review of Emerging Issues and Technologies*, Front Integr Neurosci., 22(10), 2016, s. 38.
2. Cagnan H., Denison T., McIntyre C., Brown P., *Emerging technologies for improved deep brain stimulation*, Nat Biotechnol., 37(10), 2019, s. 1237.
3. Ramirez-Zamora A., Giordano J., Boyden E.S., Gradinaru V., Gunduz A., Starr P.A., Sheth S.A., McIntyre C.C., Fox M.D., Vitek J., Vedam-Mai V., Akbar U., Almeida L., Bronte-Stewart H.M., Mayberg H.S., Pouratian N., Gittis A.H., Singer A.C., Creed M.C., Lazaro-Munoz G., Richardson M., Rossi M.A., Cendejas-Zaragoza L., D'Haese P.F., Chiong W., Gilron R., Chizeck H., Ko A., Baker K.B., Wagenaar J., Harel N., Deeb W., Foote K.D., Okun M.S., *Proceedings of the Sixth Deep Brain Stimulation Think Tank Modulation of Brain Networks and Application of Advanced Neuroimaging, Neurophysiology, and Optogenetics*, Front Neurosci., 12(13), 2019, s. 936.
4. Lozano A.M., Lipsman N., Bergman H., Brown P., Chabardes S., Chang J.W., Matthews K., McIntyre C.C., Schlaepfer T.E., Schulder M., Temel Y., Volkmann J., Krauss J.K., *Deep brain stimulation: current challenges and future directions*, Nat Rev Neurol., 15(3), 2019, s. 148-160.
5. Herrington T.M., Cheng J.J., Eskandar E.N., *Mechanisms of deep brain stimulation*, J Neurophysiol., 115(1), 2016, s. 19-38.
6. Fontaine D., Vandersteen C., Magis D., Lanteri-Minet M., *Neuromodulation in cluster headache*, Adv Tech Stand Neurosurg., 42, 2015, s. 3-21.
7. Pereira E.A., Aziz T.Z., *Neuropathic pain and deep brain stimulation*, Neurotherapeutics, 11(3), 2014, s. 496-507.
8. Lee D.J., Lozano C.S., Dallapiazza R.F., Lozano A.M., *Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders*, J Neurosurg., 1, 131(2), 2019, s. 333-342.
9. Roet M., Boonstra J., Sahin E., Mulders A.E.P., Leentjens A.F.G., Jahanshahi A., *Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: Towards a More Personalized Treatment Approach*, J Clin Med., 24, 9(9), 2020, s. 2729.
10. Ivanova J.I., Birnbaum H.G., Kidolezi Y., Subramanian G., Khan S.A., Stensland M.D., *Direct and indirect costs of employees with treatment-resistant and non-treatment-resistant major depressive disorder*, Current Medical Research and Opinion, 26(10), 2010, s. 2475-2484.
11. Bromet E., Andrade L.H., Hwang I., Sampson N.A., Alonso J., de Girolamo G., *Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode*, BMC Med., 9, 2011, s. 90.
12. Kessler R.C., Bromet E.J., *The epidemiology of depression across cultures*, Annu Rev Public Health, 34, 2013, s. 119-138.
13. Dandekar M., Fenoy A., Carvalho A., *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: an integrative review of preclinical and clinical findings and translational implications*, Mol Psychiatry, 23, 2018, s. 1094-1112.
14. Gaynes B.N., Asher G., Gartlehner G., Hoffman V., Green J., Boland E., Lux L., Weber R.P., Randolph C., Bann C., *Definition of Treatment-Resistant Depression in the Medicare Population*, Agency for Healthcare Research and Quality: Rockville, MD, USA, 2018.

15. Papakostas G.I., Ionescu D.F., *Towards new mechanisms: an update on therapeutics for treatment-resistant major depressive disorder*, Mol Psychiatry, 20, 2015, s. 1142-1150.
16. Zarate C.A. Jr., Singh J.B., Carlson P.J., Brutsche N.E., Ameli R., Luckenbaugh D.A., *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression*, Arch Gen Psychiatry, 63, 2006, s. 856-864.
17. Papadimitropoulou K., Vossen C., Karabis A., Donatti C., Kubitz N., *Comparative efficacy and tolerability of pharmacological and somatic interventions in adult patients with treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis*, Curr Med Res Opin, 33, 2017, s. 701-711.
18. Pochwat B., *Ketamine – a long way from anesthetic to a prototype antidepressant: Review of potential mechanisms of action*, Psychiatria Polska, 56(5), 2022, s. 1017-1032.
19. Mayberg H.S., Lozano A.M., Voon V., McNeely H.E., Seminowicz D., Hamani C., *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression*, Neuron, 45, 2005, s. 651-660.
20. Wu Y., Mo J., Sui L., Zhang J., Hu W., Zhang C., Wang Y., Liu C., Zhao B., Wang X., Zhang K., Xie X., *Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis on Efficacy and Safety*, Front Neurosci., 15, 2021, s. 655412.
21. Torres C.V.L.A., *Deep brain stimulation in the treatment of therapy-refractory depression*, Rev Neurol., 47, 2008, s. 477.
22. Kennedy S.H., Giacobbe P., Rizvi S.J., Placenza F.M., Yasunori N., Mayberg H.S., *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years*, Am. J. Psychiatry, 2011, 168, s. 502-510.
23. Williams N.R., Short E.B., Hopkins T., Bentzley B.S., Sahlem G.L., Pannu J., *Five-year follow-up of bilateral epidural prefrontal cortical stimulation for treatment-resistant depression*, Brain Stimul., 9, 2016, s. 897-904.
24. Jiménez F., Velasco F., Salin-Pascual R., Hernández J.A., Velasco M., Criales J.L., *A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle*, Neurosurgery, 57, 2005, s. 585-592.
25. Schlaepfer T.E., Bewernick B.H., Kayser S., Mädler B., Coenen V.A., *Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression*, Biol Psychiatry, 73, 2013, s. 1204-1212.
26. Kuo M.F., Paulus W., Nitsche M.A., *Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases*, Neuroimage, 85(3), 2014, s. 948-960.
27. Bergfeld I.O., Mantione M., Hoogendoorn M.L.C., Ruhé H.G., Notten P., Van Laarhoven J., *Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression*, JAMA Psychiatry, 73, 2016, s. 456-464.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. text revision. Washington DC; 2000.
29. Hollander E., Bienstock C.A., Koran L.M., *Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment*, J Clin Psychiatry, 63(6), 2002, s. 20-29.
30. Nuttin B., Cosyns P., Demeulemeester H., Gybels J., Meyerson B., *Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder*, Lancet, 1999.
31. U.S. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration. Humanitarian Device Exemption (HDE) [Internet].
32. Krzyszkowiak W., Kuleta-Krzyszkowiak M., Krzanowska E., *Treatment of obsessive-compulsive disorders (OCD) and obsessive-compulsive-related disorders (OCRD)*, Psychiatria Polska, 53(4), 2019, s. 825-843.
33. Raviv N., Staudt M.D., Rock A.K., MacDonell J., Slyer J., Pilitsis J.G., *A Systematic Review of Deep Brain Stimulation Targets for Obsessive Compulsive Disorder*, Neurosurgery, 16, 87(6), 2020, s. 1098-1110.

34. Abelson J.L., Curtis G.C., Sagher O., Albuher R.C., Harrigan M., Taylor S.F., Martis B., Giordani B., *Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder*, *Biol. Psychiatry*, 1, 57(5), 2005, s. 510-516.
35. Senova S., Clair A.H., Palfi S., Yelnik J., Domenech P., Mallet L., *Deep Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: Towards an Individualized Approach*, *Front Psychiatry*, 13(10), 2019, s. 905.
36. Greenberg B.D., Malone D.A., Friehs G.M., Rezai A.R., Kubu C.S., Malloy P.F., Salloway S.P., Okun M.S., Goodman W.K., Rasmussen S.A., *Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder*, *Neuropsychopharmacology*, 31(11), 2006, s. 2384-2393.
37. O'Brien C.P., McLellan A.T., *Myths about the treatment of addiction*, *Lancet*, 347, 1996, s. 237-240.
38. Collaborators GBDCoD, *Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study*, *Lancet*, 392, 2018, s. 1736-1788.
39. Wang T.R., Moosa S., Dallapiazza R.F., Elias W.J., Lynch W.J., *Deep brain stimulation for the treatment of drug addiction*, *Neurosurg Focus*, 45(2), 2018, s. 11.
40. Guo L., Zhou H., Wang R., Xu J., Zhou W., Zhang F., *DBS of nucleus accumbens on heroin seeking behaviors in self-administering rats*, *Drug Alcohol Depend*, 129, 2013, s. 70-81.
41. Hamilton J., Lee J., Canales J.J., *Chronic unilateral stimulation of the nucleus accumbens at high or low frequencies attenuates relapse to cocaine seeking in an animal model*, *Brain Stimul.*, 8, 2015, s. 57-63.
42. Creed M., Pascoli V.J., Lüscher C., *Addiction therapy. Refining deep brain stimulation to emulate optogenetic treatment of synaptic pathology*, *Science*, 347, 2015, s. 659-664.
43. Friedman A., Lax E., Dikshtein Y., Abraham L., Flaumenhaft Y., Sudai E., *Electrical stimulation of the lateral habenula produces enduring inhibitory effect on cocaine seeking behavior*, *Neuropharmacology*, 59, 2010, s. 452-459.
44. Levy D., Shabat-Simon M., Shalev U., Barnea-Ygael N., Cooper A., Zangen A., *Repeated electrical stimulation of reward-related brain regions affects cocaine but not "natural" reinforcement*, *J Neurosci.*, 27, 2007, s. 14179-14189.
45. Follett K.A., *The surgical treatment of Parkinson's disease*, *Annu Rev Med.*, 51, 2000, s. 135-147.
46. Mehdorn H.M., Goebel S., Falk D., Volkmann J., Leplow B., Pinsker M.O., *Deep brain stimulation for movement disorders and its neuropsychological implications*, *Acta Neurochir.*, 101, 2008, s. 9-12.
47. Beric A., Kelly P.J., Rezai A., Sterio D., Mogilner A., Zonenshayn M., Kopell B., *Complications of deep brain stimulation surgery*, *Stereotact Funct Neurosurg.*, 77(1-4), 2001, s. 73-78.
48. Zizek S., *Like a Thief in Broad Daylight – Power in the Era of Post-human Capitalism*, Seven Stories Press, 2018.
49. Hittinger E., Jaramillo P., *Internet of Things: energy boon or bane?*, *Science*, 364, 2019, s. 326-328.
50. A connected world will be a playground for hackers. *The Economist*, 2019, <https://www.economist.com/technology-quarterly/2019/09/12/a-connected-world-will-be-a-playground-for-hackers> [data dostępu: 25.02.2023].

Zastosowanie technik głębokiej stymulacji mózgu w terapii chorób psychicznych opornych na leczenie

Streszczenie

Zastosowanie głębokiej stymulacji mózgu (DBS) do bezpośredniej interwencji w patologiczne sieci neuronalne zmieniło sposób leczenia i rozumienia zaburzeń mózgu. Do tej pory zatwierdzono niewiele wskazań do DBS, przy czym zdecydowana większość zabiegów wykonywana jest w przypadku zaburzeń ruchowych, najczęściej choroby Parkinsona (PD), ale również drżenia samoistnym i miotonii. Trwają jednak badania skuteczności tej metody w wielu innych schorzeniach opornych na leczenie, w tym depresji, choroby Alzheimera, zespołu Tourette'a, uzależnień, jądłowstrętu psychicznego i schizofrenii. W najbliższych latach przewiduje się dynamiczny rozwój w zakresach wdrażanych technologii i algorytmów stymulacji. Postęp w technologii DBS bez wątpienia rozszerzy zakres jej zastosowania i oczekuje się, że przyniesie dodatkowe korzyści, zarówno kliniczne, jak i naukowe. Należy mieć jednak świadomość potencjalnego ryzyka wystąpienia nowych zagrożeń, które mogą pojawić się wraz z postępem w elektronice i informatyce, takich jak perspektywa modulacji procesów poznawczych i decyzyjnych oraz możliwość pozyskiwania danych w celu ich niewłaściwego wykorzystania i kradzieży mózgu. Niniejsza praca przeglądowa ma na celu przybliżenie tematyki technologii głębokiej stymulacji mózgu oraz jej zastosowania w leczeniu ciężkich postaci lekoopornej depresji, OCD i uzależnień.

Słowa kluczowe: głęboka stymulacja mózgu, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, depresja oporna na leczenie, uzależnienia

The use of deep brain stimulation techniques in the treatment of treatment-resistant mental illnesses

Abstract

The use of deep brain stimulation (DBS) for direct intervention in pathological neural networks has changed the way brain disorders are treated and understood. To date, few indications for DBS have been approved, with the vast majority of procedures being performed for movement disorders, most commonly Parkinson's disease (PD), but also essential tremor and myotonia. However, research is ongoing for many other treatment-resistant conditions, including depression, Alzheimer's disease, Tourette's syndrome, addictions, anorexia nervosa and schizophrenia. In the coming years, dynamic development is expected in the scope of implemented technologies and stimulation algorithms. Progress in DBS technology will undoubtedly expand its field of application and is expected to bring additional benefits, both clinically and scientifically. However, one should be aware of the potential risk of new threats that may emerge with advances in electronics and information technology, such as the prospect of modulating cognitive and decision – making processes and the possibility of data acquisition for misuse and brain theft. This review paper aims to present the subject of deep brain stimulation technology and its application in the treatment of severe forms of drug-resistant depression, OCD and addiction.

Keywords: deep brain stimulation, obsessive-compulsive disorder, treatment-resistant depression, addiction

Pierwotne nowotwory rdzenia kręgowego i kręgosłupa – przegląd aktualnej wiedzy

1. Wprowadzenie

Nowotwory rdzenia kręgowego i kręgosłupa to stosunkowo rzadko występujące choroby onkologiczne. Wyróżnia się wśród nich trzy główne grupy w zależności od ich umiejscowienia względem opon rdzenia kręgowego i samego rdzenia: zewnątrzoponowe, wewnątrzoponowe wewnątrzrdzeniowe oraz wewnątrzoponowe zewnątrzrdzeniowe. Aż 60% tych nowotworów jest zewnątrzoponowa i lokalizuje się w kręgach kręgosłupa. Guzy wewnątrzoponowe są rzadsze i większość z nich jest zewnątrzrdzeniowa. Guzy wewnątrzrdzeniowe stanowią jedynie 10% wszystkich nowotworów rdzenia kręgowego i kręgosłupa i znajdują się przeważnie w szyjnym odcinku rdzenia. Niektóre nowotwory mogą zajmować jednak większe obszary i występować w więcej niż jednym z wyżej wymienionych kompartmentów [1-3]. Nowotwory rdzenia kręgowego i kręgosłupa mogą objawiać się bólem oraz znacznymi dysfunkcjami neurologicznymi, szczególnie w zakresie czucia i ruchu kończyn [2]. W przypadku braku interwencji medycznej przebieg choroby może skutkować trwałym uszczerbkiem na zdrowiu, a nawet śmiercią pacjenta [2, 3]. W poniższym rozdziale autorzy chcą przybliżyć poszczególne rodzaje pierwotnych nowotworów rdzenia kręgowego i kręgosłupa w zależności od ich budowy histologicznej oraz umiejscowienia, objawy, które powodują, ich diagnostykę, leczenie oraz rokowania chorych.

2. Obraz kliniczny

Objawy występujące u pacjentów są niecharakterystyczne i zależne od lokalizacji guza [1, 4]. Wynikają z ucisku na rdzeń kręgowy oraz na korzenie nerwów [5]. Najczęściej występuje ból, który może manifestować się jako ból pleców (intensyfikujący się w nocy), zespół korzeniowy lub ośrodkowy ból neuropatyczny [1, 4, 6]. Ból często utrzymuje się po leczeniu [1]. Bardzo często pojawiają się także zaburzenia motoryczne w postaci niedowładów (zwłaszcza spastycznych) kończyn (dotyczy to przede wszystkim guzów śródrdzeniowych – objawy aż u 55% wszystkich pacjentów) oraz zaburzenia czucia. Te ostatnie mogą przebiegać jako osłabienie czucia powierzchniowego w obrębie dermatomów lub segmentów położonych dystalnie od miejsca uszkodzenia, rozszczepienie czucia bólu i temperatury [1, 4]. Rzadziej pojawia się ataksja tylnosnurowa czy zaburzenia zwieraczy [1, 4]. Objawy stopniowo narastają, a ich gwałtowne nasilenie lub nagłe pojawienie się może wiązać się krwotokiem do masy guza [1].

¹ marta.lopeyta@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

² marta.ag.kwiatkowska@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

3. Nowotwory zewnątrzoponowe

Guzy zewnątrzoponowe to najczęstsza grupa zmian w obrębie kręgosłupa. Większość nowotworów stanowią przerzuty, pierwotne guzy kości występują znacznie rzadziej [1]. Zmiany łagodne są bezobjawowe, najczęściej wykrywane przypadkowo w badaniach zlecanych z innych powodów. Mogą jednak być objawowe, zwłaszcza u dzieci. W tomografii komputerowej widoczne są niszczenie kości oraz zmiany związane z przebudową [1].

Najczęstszą zmianą w tej lokalizacji są przerzuty z innych guzów litych. Nowotwory dające najczęściej przerzuty do kręgosłupa to rak piersi, prostaty, płuc oraz rak żołądka. Inne nowotwory zlokalizowane w tej okolicy to między innymi szpiczak plazmocytowy, struniak, mięsak Ewinga, naczyniak krwionośny, włókniakomięsaki, kostniaki, torbiele kości, histiocytoza oraz guz olbrzymiokomórkowy [1].

3.1. Szpiczak plazmocytowy

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi) to najczęstszy złośliwy nowotwór kości u dorosłych [7]. Jest on chorobą nowotworową układu krwiotwórczego, w której dochodzi do monoklonalnego rozrostu plazmocytów w szpiku kostnym. Komórki te wytwarzają monoklonalną immunoglobulinę lub jedynie same łańcuchy lekkie (białko M). Szczyt występowania to piąta i szоста dekada życia, a mediana dla wieku zachorowania wynosi 70 lat. Mężczyźni są nim częściej dotknięci (M : K 2 : 1) [2, 7, 8].

Zmiany nowotworowe lokalizują się najczęściej w szkielecie osiowym. Gdy znajdują się w kręgach kręgosłupa, dochodzi do zajęcia przede wszystkim ich grzbietowych struktur. Najczęściej szpiczak w kręgosłupie lokalizuje się w odcinku piersiowym, następnie lędźwiowym i szyjnym [2].

Najczęstszym objawem jest ból kostny zajętego odcinka kręgosłupa, zazwyczaj spowodowany zmianami osteolitycznymi i patologicznymi złamaniami kręgów [8]. Z początku jest on przerywany, ale z czasem przechodzi w ból stały, ulega pogorszeniu podczas aktywności fizycznej i podnoszeniu ciężarów, z tego względu nasila się w ciągu dnia [7]. Nagły silny ból może być związany z ostrym złamaniem kompresyjnym trzonu kręgu [2]. Gdy uciskany jest rdzeń kręgowy lub dochodzi do jego uszkodzenia, co powoduje radikulopatię, porażenie kończyn i zaburzenia oddawania moczu i stolca. Poza tym występują objawy ogólnoustrojowe związane z nadmiernym wydzielaniem białek monoklonalnych i cytokin przez nowotworowe plazmocyty np. objawy niewydolności nerek [8].

Na przeglądowym zdjęciu radiograficznym i w tomografii komputerowej szpiczak mnogi prezentuje się jako lita, ekspansywna zmiana, rozproszona osteopenia, złamania i rzadziej osteosklerozę [2]. Mogą być widoczne śródkostne bruzdowania [7]. Badanie TK pozwala na zobrazowanie całego kręgosłupa, ocenę stopnia jego zajęcia procesem nowotworowym oraz oszacowanie ryzyka złamań kręgów. W obrazowaniu rezonansu magnetycznego zmiany mogą być niezauważalne, mogą występować centralnie położone zmiany lub rozlany naciek szpiku kostnego [2]. Charakterystyczny jest obraz tzw. „soli i pieprzu” [7]. W biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku mamy do czynienia ze zwiększonym odsetkiem plazmocytów monoklonalnych [8].

U większości chorych przebieg jest indolentny, a średnia przeżycia wynosi 6-10 lat [2, 9]. Rokowanie zależy od stopnia zaawansowania zmian nowotworowych, nieprawidłowości cytogenetycznych i odpowiedzi na terapię [9]. Leczeniem z wyboru jest trzylekowa chemioterapia oraz autoprzeszczep szpiku kostnego. W celu zahamowania osteolizy stosowane są inhibitory osteoklastów – bisfosfoniany lub denosumab [8].

3.2. Kostniak kostninowy

Kostniak kostninowy (ang. *osteoid osteoma*) to stosunkowo rzadka zmiana w obrębie kręgosłupa. Najczęściej zlokalizowana jest w trzonach kości długich, a około 9-20% guzów zlokalizowanych jest w obrębie kręgosłupa. Nowotwór najczęściej diagnozuje się u młodych pacjentów, 90% z nich jest poniżej 25. roku życia. Najczęstszym objawem obserwowanym u pacjentów jest skolioza oraz ból, dlatego kostniak kostninowy powinien zostać uwzględniony w diagnostyce dolegliwości bólowych [10]. W leczeniu objawowym wykorzystywane są niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz salicylany [11]. Zmiana jako odrębne rozpoznanie została po raz pierwszy opisana w 1935 roku [10]. *Osteoid osteoma* częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet [11].

Zalecane jest wykonanie scyntygrafii kości, radioizotop gromadzi się w miejscu lokalizacji zmiany. Metodą obrazowania z wyboru jest tomografia komputerowa, w której można uwidocznic nidus w obrębie zmiany [10].

Niektóre zmiany mogą ulec samoistnej regresji w ciągu 2-6 lat. Wskazania do leczenia operacyjnego obejmują: ból niereagujący na leczenie zachowawcze, działania niepożądane spowodowane przedłużoną terapią niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz deficyty neurologiczne, w szczególności w zakresie motorycznym [10].

3.3. Struniak

Struniaki to rzadkie złośliwe nowotwory szkieletu osiowego. Wywodzą się z pozostałości po strunie grzbietowej, czyli pierwotnej formy szkieletu osiowego. Rosną wewnątrzkościennie i skutkują lokalną destrukcją tkanek. Są miejscowo agresywne, ale zazwyczaj nie przerzucają [12]. Składają się z dużych, zawierających wakuole komórek. Poza tym guzy zawierają płyn, galaretowaty śluz oraz obszary martwicy [2]. Nie cechują się wyraźnym odgraniczeniem od otoczenia, a naciekanie sąsiednich tkanek powoduje, że występuje duże ryzyko nawrotów po leczeniu. Makroskopowo są to zbite masy. Wyróżnia się trzy podtypy struniaków: klasyczne, chrzęstne i słabo zróżnicowane lub odróżnicowane. Te ostatnie wiążą się z gorszą prognozą [12].

Szczyt zachorowań przypada na piątą i szóstą dekadę życia z medianą wieku zachorowania – 55 lat. Struniaki częściej dotyczą mężczyzn (2 : 1) [2]. Połowa tych guzów lokalizuje się w kości krzyżowej, szczególnie w 4 i 5 segmencie [12], 35% w stoku, a reszta w kręgach [2]. Po nowotworach limfoproliferacyjnych jest to drugi najczęstszy pierwotny nowotwór kręgosłupa [12].

Najczęściej objawiają się bólem, a przy większych zmianach może dojść do kompresji rdzenia kręgowego i korzeni nerwów [2, 12].

Na zdjęciu przeglądowym i w tomografii komputerowej (TK) widoczna jest destrukcja kości z amorficznym wapnieniem [2]. TK jest używana w celu oceny stopnia zaawansowania guza oraz określenia zwapnień w jego obrębie [12]. W obrazowaniu rezonansu magnetycznego guzy te są heterogenne ze względu na różnorodność ich składu. Zwykle wykazują izointensywność w sekwencji T1 i hiperintensywność w T2 (zawierają mało wody) [2]. Po podaniu kontrastu wzmacniają się heterogenicznie, często na kształt „plastra miodu” [12].

Leczenie obejmuje chirurgiczną resekcję oraz w przypadku niepowodzenia lub nawrotu – radioterapię. Nawroty są częste, a rokowanie niepomyślne – średnie 10-letnie przeżycie wynosi około 40% [12].

4. Nowotwory wewnątrzoponowe

Nowotwory wewnątrzoponowe występują od 10 do 15 razy rzadziej niż pierwotne nowotwory wewnątrzczaszkowe i stanowią 2-4% wszystkich nowotworów ośrodkowego układu nerwowego [1]. Histologicznie w dużej mierze przypominają budową swoje odpowiedniki wewnątrzczaszkowe. Większość (56%) klasyfikowana jest jako zmiana o niskim stopniu złośliwości – stopień I lub II według klasyfikacji patologicznej guzów WHO (ang. *World Health Organization*) [1].

4.1. Wewnątrzoponowe zewnątrzrdzeniowe guzy rdzenia kręgowego

Nowotwory wewnątrzoponowe zewnątrzrdzeniowe stanowią większość (70-80%) guzów kanału kręgowego. Według większości źródeł najczęstszą zmianą w tej okolicy są schwannoma (15-50%), oponiaki (20-30%) oraz nerwiakowłókniki. Mogą występować w tej lokalizacji również przerzuty z innych guzów litych: czerniaka, raka drobno-komórkowego płuc oraz raka piersi.

W diagnostyce różnicowej zmian w tej okolicy należy uwzględnić wewnątrzoponowy tłuszczak rdzenia kręgowego, torbiel dermoidalną, torbiel naskórkową kręgosłupa oraz torbiel pajęczynówki kręgosłupa. Objawy mogą również sugerować dyskopatię [13].

4.1.1. Nowotwory osłonek nerwów rdzeniowych

Schwannoma (nerwiak osłonkowy) to zmiana łagodna, wolno rosnąca powstająca w większości przypadków w obrębie korzeni nerwów rdzeniowych [6, 14]. To najczęstsze zmiany osłonek nerwów w obrębie kręgosłupa. Guzy te mogą występować wewnątrzoponowo, zewnątrzoponowo oraz śródoponowo [6, 14]. Bardzo rzadko (około 1%) zmiany zlokalizowane są śródrdzeniowo [6, 15]. Schwannomy to najczęściej zmiany pojedyncze (w 95%). Zmiany mnogie mogą występować w przypadku pacjentów chorujących na neurofibromatozę typu 2 oraz schwannomatozę [15].

Nerwiak osłonkowy może pojawić się w każdym wieku, ale najczęściej między 40. a 60. rokiem życia. Występuje z taką samą częstotliwością u obu płci [15].

Nowotwór zbudowany jest z wysokozróżnicowanych eozynofilowych komórek Schwanna. Zmiany są dobrze odgraniczone, w większości otoczone torebką [15]. Sklasyfikowane są do stopnia 1 wg. WHO.

Zmiany mogą być rozpoznawane przypadkowo w badaniach obrazowych zleconych z innych powodów, ponieważ nie muszą dawać żadnych objawów [1]. Pierwszym objawem najczęściej jest ból, następnie występują deficyty motoryczne. W przypadku dużych zmian może pojawić się mielopatia [6].

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zmiany, takie jak: nerwiakowłókniki, oponiaki, przyzwojaki, wyściółczaki śluzowo-brodawkowate oraz zmiany przerzutowe [6]. Współwystępujące oponiaki stwierdza się u 5% pacjentów ze schwannomatozą [15].

Leczeniem z wyboru jest resekcja chirurgiczna zmian. Zmiany bezobjawowe mogą być poddane obserwacji [1].

4.1.2. Oponiak

Oponiaki to drugie pod względem częstości występowania nowotwory wewnątrzoponowe zewnątrzrdzeniowe w obrębie kręgosłupa, stanowiące 25-30% wszystkich tego typu zmian [1, 6, 16]. Szczyt zachorowań przypada na 40.-60. rok życia, a 70% przypadków dotyczy kobiet [1]. U dzieci nie zaobserwowano zwiększonej częstotli-

wości występowania w zależności od płci [16]. 80% oponiaków występuje w obrębie piersiowego odcinka kręgosłupa, 15% w odcinku szyjnym, a 5% w odcinku krzyżowo-lędźwiowym. Dominującym u pacjentów objawem jest miejscowy, promieniujący ból [1]. Pacjenci prezentują również ubytki w zakresie motorycznym wynikające z ucisku zmiany na rdzeń kręgowy [16]. Rzadziej występuje dysfunkcja zwieraczy [15].

Udowodnionym czynnikiem ryzyka zachorowania jest narażenie na promieniowanie jonizujące, zwłaszcza w dzieciństwie oraz przebyte urazy. Zwiększone ryzyko wystąpienia oponiaków jest również u pacjentów chorujących na neurofibromatozę typu II (około 1% chorych) [15-17]. Występowanie nowotworów u dzieci wzbudza podejrzenie wymienionego zespołu, gdyż oponiaki rzadko występują w populacji pediatrycznej. Zmienność hormonalna jest również istotnym czynnikiem ryzyka, na co wskazuje zwiększona częstotliwość występowania oponiaków u kobiet. Zaobserwowano w obrębie zmian obecność receptorów progesteronowych. Otyłość oraz palenie tytoniu są również wymieniane w literaturze jako czynniki ryzyka. Natomiast karmienie piersią jest przypuszczalnym czynnikiem ochronnym [15].

Oponiaki to w większości (69-79%) łagodne zmiany, zaklasyfikowane do I stopnia złośliwości wg WHO [15]. Zmiany w większości przypadków są pojedyncze, rosnące wolno [17].

W sekwencji T1 oponiaki są hipo-/izointensywne, a w T2 nieznacznie hiperintensywne. Charakterystyczny dla tych zmian jest objaw ogona opony [15].

Bezobjawowe, małe zmiany mogą być poddane obserwacji. Zmiany o dużej dynamice wzrostu oraz objawowe leczy się całkowitą resekcją chirurgiczną lub z wykorzystaniem radiochirurgii [6, 17]. W leczeniu wykorzystywane są ponadto radioterapia oraz chemioterapia [17]. U młodszych pacjentów występuje większa śmiertelność (do 10%) nawet po leczeniu operacyjnym [6].

5-letnie przeżycie wynosi 95,7% dla stopnia 1 wg WHO. Częstotliwość nawrotów jest zależna od stopnia chirurgicznej resekcji zmiany [17].

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić między innymi pojedyncze guzy włókniste, glejaki, mięsakomięsaki gładkomórkowe, guzy przerzutowe, chłoniaki, plazmocytomę oraz neurosarkoidozę [17].

4.1.3. Przyzwojak/Guz neuroendokrynnny kręgosłupa

Guzy neuroendokrynnne rdzenia kręgowego to rzadkie nowotwory stopnia 1 wg WHO. Zwykle występują w obrębie ogona końskiego, chociaż w literaturze opisywane są również przypadki o innym umiejscowieniu. Większość diagnozowana jest między 30. a 60. rokiem życia, jednak zmiany mogą wystąpić w każdym wieku. Średnia wieku przy rozpoznaniu to 47 lat [18]. Częściej występują u mężczyzn niż u kobiet [19].

Pacjenci prezentują objawy związane z efektem masy guza oraz związane z aktywnością neuroendokrynną komórek nowotworowych (guzy wytwarzają 5 hydroksytryptaminę oraz somatostatynę) [19].

W badaniach obrazowych zmiany są dobrze odgraniczone, wykazują bogate unaczynienie [19]. Z tego powodu przedoperacyjna embolizacja może być przydatna w celu zmniejszenia ryzyka nadmiernego krwawienia [18].

Leczeniem z wyboru jest całkowita resekcja chirurgiczna prowadząca do całkowitego wyleczenia. Nawroty występują bardzo rzadko (mniej niż 5% przypadków) [18, 19].

4.2. Wewnątrzoponowe wewnątrzrdzeniowe guzy rdzenia kręgowego

Guzy wewnątrzrdzeniowe to grupa rzadkich nowotworów zlokalizowanych wewnątrzoponowo wewnątrz kanału rdzenia kręgowego. Stanowią 4-10% wszystkich zmian nowotworowych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz mniej niż 10% guzów OUN w populacji pediatrycznej. Częściej stwierdzane są u pacjentów z neurofibromatozą. Wyściółczaki częściej współwystępują z neurofibromatozą typu 2, a gwiaździki u pacjentów z neurofibromatozą typu 1 [5].

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zmiany naczyniowe (między innymi malformacje jamistą i zawał rdzenia kręgowego), zmiany zapalne (demielinizacyjne np. stwardnienie rozsiane, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, ropień rdzenia kręgowego) i ostre stłuszczenie rdzenia kręgowego [5].

4.2.1. Wyściółczak

Wyściółczak (ependymoma) to najczęściej występujący guz wewnątrzrdzeniowy u dorosłych, który tworzy aż 60% wszystkich glejowych nowotworów rdzenia kręgowego [20]. Szczyt zachorowań przypada na czwartą i piątą dekadę życia [1], a średnia wieku przy rozpoznaniu to 39 lat. Pojawia się on częściej u mężczyzn, a u chorych na neurofibromatozę typu 2 istnieje zwiększone ryzyko jego wystąpienia [20].

Najczęściej lokalizuje się w szyjnej części rdzenia (44%), a 26% wyściółczaków występuje w rdzeniu piersiowym [2, 20]. Dla wyściółczaków śluzakowobrodawkowatych typowe jest umiejscowienie w stożku rdzeniowym oraz w nici końcowej (95% z nich) [1, 2].

Wyściółczaki wywodzą się z komórek progenitorowych lub z korzeniowych glejopodobnych komórek macierzystych [20]. Histologicznie wyróżnia się dwa typy wyściółczaków: komórkowy i śluzakowobrodawkowaty [2]. Większość tych nowotworów zakwalifikowana została do stopnia złośliwości WHO grade 2 [20]. Stopień 3 jest wśród nich rzadkością [20] i wiąże się z wystąpieniem wyściółczaka anaplastycznego. Pomimo braku torebki nowotwory te są dobrze odgraniczone [1]. Nie naciekają otaczających je tkanek rdzenia, niemal zawsze zostawiając szczelinę między guzem a zdrową tkanką [20].

Wyściółczaki z amplifikacją genu MYCN w przeciwieństwie do innych są agresywne i charakteryzują się niepomyślnym rokowaniem, częstym wczesnym rozsiewem w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz nawrotami pomimo resekcji [20].

Wyściółczakom mogą towarzyszyć zmiany torbielowate oraz krwawienia do guza, szczególnie na jego obwodzie [1, 2]. Nowotworami ze szczególnie wysokim ryzykiem krwawienia są wyściółczaki śluzakowobrodawkowate, w niektórych przypadkach może dojść nawet do krwawienia podpajęczynówkowego. Kalcyfikacja tych guzów rdzenia kręgowego jest bardzo rzadka [1].

Obraz kliniczny pokrywa się z wyżej wymienionymi objawami nowotworów rdzenia kręgowego i kręgosłupa. Symptomy rozwijają się powoli, a deficyty neurologiczne pojawiają się dopiero w późnej fazie choroby i często związane są już z dużym rozmiarem guza, co skutkuje późną diagnozą [1, 20].

W obrazowaniu rezonansu magnetycznego można zauważyć centralnie położoną masę w rdzeniu kręgowym o średniej długości czterech trzonów kręgow [2, 20] oraz zwężenie kanału środkowego rdzenia kręgowego na wysokości guza [20]. U 9-50% pacjentów występuje dodatkowo poszerzenie kanału środkowego powyżej zwężenia,

spowodowane zaburzeniem przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego i skutkuje powstaniem wodordzenia (syringohydromyelia). Mogą pojawić się bruzdowania w obrębie trzonów kręgow oraz poszerzenie i zwyrodnienie nasad łuku kręgowego [1]. W sekwencji T2 i FLAIR są hiperintensywne, a w T1 hipo- lub izointensywne w stosunku do rdzenia z heterogennym wzmocnieniem po podaniu kontrastu [2]. Wyściółczaki śluzakowobrodawkowate w T1 mogą być hiperintensywne [1]. Heterogeniczność guza może świadczyć o przebytych krwawieniach do niego, podobnie jak wystąpienie objawu *cap-sign*, czyli hipointensywnego w sekwencji T2 obrzeża z hemosyderyny. Wystąpienie *cap-sign* może sugerować wyściółczaka, ale nie jest objawem patognomicznym [20].

Rokowanie w przypadku wyściółczaków jest pomyślne, gdyż guzy te rosną powoli oraz mogą być w całości resekowane i wykazują niski odsetek nawrotów [2]. Przerzuty tych nowotworów są niezwykle rzadkie i najczęściej pojawiają się w przestrzeni zatrzewnowej, węzłach chłonnych i płucach [20].

4.2.2. Gwiaździk

Gwiaździk jest drugim najczęstszym guzem wewnątrzrdzeniowym wśród dorosłych, tworzącym aż 40% z nich. Najczęściej występuje w trzeciej i czwartej dekadzie życia ze średnią zachorowania około 30. roku życia. Dotyka przeważnie mężczyzn (M : K = 3 : 2). Jego zwiększone ryzyko występuje w neurofibromatozie typu 1 [2, 21]. Jest najczęstszym guzem wewnątrzrdzeniowym u dzieci [2].

Gwiaździki wywodzą się z komórek astrocytów. Podtypy gwiaździków to gwiaździk włosatokomórkowy, gwiaździk rozlany, gwiaździk anaplastyczny oraz glejak wielopostaciowy [6]. Guzy wewnątrzrdzeniowe charakteryzują się mniejszym stopniem złośliwości niż te występujące wewnątrzczaszkowo – gwiaździki niskiego stopnia (WHO grade I lub II) stanowią 75%, gwiaździki anaplastyczne 25%, a glejaki wielopostaciowe około 1% [2, 21]. Wszystkie gwiaździki cechują się dużą komórkością i brakiem otaczającej guza torebki [21]. Ich kształt jest nieregularny [2]. Gwiaździki o wysokim stopniu złośliwości mogą szerzyć się wzdłuż opony miękkiej i pajęcznej [21].

Nowotwory te najczęściej lokalizują się w rdzeniu piersiowym, a w drugiej kolejności w szyjnym, chociaż w wielu przypadkach zajmują oba te odcinki. Rozciągają się zwykle na kilka segmentów rdzenia i przeciętnie ich długość wynosi 4-7 wysokości trzonów kręgow. Mogą zdarzać się także przypadki zajęcia całego rdzenia kręgowego [21].

Gwiaździki są zwykle masami wewnątrzrdzeniowymi, położonymi głównie ekscentrycznie (57%) w rdzeniu kręgowym, które w sposób rozproszony szerzą się w nim i powodują zwiększenie jego średnicy oraz przesunięcie i rozsuniecie prawidłowej tkanki nerwowej [6]. Ich powolny wzrost stopniowo powoduje modelowanie kanału kręgowego, polegające na pojawianiu się bruzd na trzonach kręgow oraz ścięczeń nasad łuków kręgow. Obrzęk dookoła guza występuje w 40% przypadków. Mogą pojawić się torbiele wewnątrz zmiany, jak i w jej pobliżu. Krwotok do gwiaździka jest rzadki. W obrazowaniu rezonansu magnetycznego nowotwory te są słabo oddzielone od otoczenia. W sekwencji T1 są izointensywne lub hipointensywne, a po podaniu kontrastu ulegają niejednorodnemu wzmocnieniu, a w T2 hiperintensywne [21]. W celu zwizualizowania dróg nerwowych w rdzeniu kręgowym wykorzystuje się DTI, czyli techniki obrazowania tensora dyfuzji [6].

Obraz kliniczny ewoluuje zdecydowanie szybciej niż w przypadku wyściółczaków i istnieje niewielki odstęp czasu między momentem pojawienia się objawów a nieodwracalną niepełnosprawnością lub śmiercią [2]. Rokowanie pacjenta z gwiaździakiem zależy od histologicznego utkania guza, wieku chorego w czasie rozpoznania, przedoperacyjnego funkcjonowania układu nerwowego oraz od uzyskanego stopnia resekcji guza [1, 6, 21, 22]. Ze względu na jego przenikający między tkanki rdzenia kręgowego charakter, całkowite wycięcie jest praktycznie zawsze niemożliwe – udaje się ono w 12% w gwiaździakach o stopniu złośliwości wg WHO 2 i 0% w gwiaździakach bardziej złośliwych [1, 21]. Radioterapia jest szczególnie zalecana w guzach o wysokim stopniu złośliwości oraz tych poddanych jedynie biopsji. Pooperacyjna radioterapia wydłuża czas bez progresji nowotworu, ale nie wpływa na całkowite przeżycie [1]. Niektórzy autorzy uważają biopsję z następującą radioterapią jako lepsze rozwiązanie terapeutyczne w porównaniu z leczeniem operacyjnym ze względu na mniejsze ryzyko wystąpienia deficytów neurologicznych [6]. W przypadku nawrotu preferowana jest radioterapia celowana np. cyberknife w celu ochrony zdrowej tkanki nerwowej [1].

4.2.3. Naczyniak płodowy

Naczyniak płodowy (hemangioblastoma) to trzeci co do częstości pierwotny nowotwór wewnątrzrdzeniowy, który stanowi 2-6% wszystkich guzów wewnątrzrdzeniowych [23]. Jest to guz naczyniowy, który może wystąpić samodzielnie lub jako składowa zespolu Von Hippela Lindaua (VHL). W przybliżeniu od 10 do 30% pacjentów z naczyniakami płodowymi w rdzeniu kręgowym ma współistniejący zespół VHL [1]. Zwykle występuje w czwartej dekadzie życia, ze średnią wieku zachorowania 35 lat i z większą częstością u mężczyzn [1, 2].

Hemangioblastoma składa się z części litej guza w tym części naczyniowej z drobnymi tętniczkami, kapilarami i dużymi poszerzonymi żyłami drenującymi oraz z nidusa, który w większości zawiera komórki endotelialne i rozproszone komórki zrębu. Dookoła litej części nowotworu znajdują się ogromne torbiele wyścielane komórkami włóknistymi [2].

Naczyniaki płodowe zazwyczaj lokalizują się w grzbietowej części rdzenia kręgowego [1]. Z tego względu objawy im towarzyszące są najczęściej czuciowe. Charakterystyczne jest stopniowe pojawianie się deficytów proprioceptywnych. Pozostałe objawy wpasowują się w obraz innych nowotworów rdzenia kręgowego i kręgosłupa. Krwotok podpajęczynówkowy czy do rdzenia jest rzadkością [1]. W większości występują w rdzeniu piersiowym, w drugiej kolejności w szyjnym. Przeważnie występuje pojedyncza zmiana, ale u 20% pacjentów pojawiają się zmiany mnogie [2]. Jedynie 25% naczyniaków płodowych znajduje się całkowicie wewnątrzrdzeniowo, u większości 2/3 mieszczą się ekscentrycznie w rdzeniu, a resztę stanowi część egzofityczna [23].

W obrazowaniu rezonansu magnetycznego naczyniaki płodowe są izointensywne w sekwencji T1 i hiperintensywne w T2 [2]. Jednorodnie wzmacniają się kontrastowo i otoczone są obrzękiem ze współwystępującymi na obrzeżach torbielami lub jamami [1]. Większe guzy mogą wzmacniać się po podaniu kontrastu heterogennie [2] oraz widoczne są w nich ogniskowe zaburzenia przepływu [23]. Od innych zmian w obrębie rdzenia kręgowego wyróżniają widoczne nieprawidłowe naczynia krwionośne oraz hiperwaskularyzacja guza [1]. Szczególnie widoczne są żyły drenujące wokół gniazda (nidusa) guza [2]. Hemangioblastoma może powodować poszerzenie rdzenia, które może objawiać się w obrazowaniu jako zwiększenie średnicy kanału kręgowego [2].

Hemangioblastoma jest dobrze odgraniczona od otoczenia, dlatego może być resekowana w całości, a leczenie operacyjne jest terapią z wyboru. Podczas zabiegu istnieje zwiększone ryzyko krwawienia oraz utrudnienie wglądu w pole operacyjne. W przeciwieństwie do naczyniaków płodowych w tylnej jamie czaszki embolizacja guza nie jest zalecana, ponieważ wiąże się z większym ryzykiem powikłań neurologicznych [1].

4.2.4. Naczyniak jamisty

Naczyniaki jamiste są bardzo rzadkimi, łagodnymi zmianami w obrębie rdzenia kręgowego i stanowią około 5% z nich. Najczęściej występują w czwartej dekadzie życia ze szczytem zachorowań około 40. roku życia. Kobiety są częściej nimi dotknięte [24, 25].

Naczyniaki jamiste najczęściej lokalizują się w piersiowym odcinku rdzenia (60%), następnie w odcinku szyjnym (30%) i lędźwiowym (10-16%). Połowa naczyniaków rdzenia znajduje się wewnątrzoponowo, a pozostałe zewnątrzoponowo [25]. Naczyniaki jamiste składają się z wypełnionych krwią wyścielanych endoteliem przestrzeni (jam) oraz hialinizowanych ścian, którym brakuje włókien elastycznych i mięśniówki gładkiej [24]. Ponadto charakteryzują się nawracającymi krwawieniami do otaczającej je parenchymy [18]. Wykazano powiązania między występowaniem naczyniaków jamistych w rdzeniu kręgowym ze skórnymi zmianami naczyniowymi [25].

Zostały opisane cztery typy obrazu klinicznego: wyraźne epizody pogorszenia funkcji neurologicznych z różnym stopniem powrotu do normy między incydentami, powolne narastanie dysfunkcji neurologicznych, ostry początek objawów z szybkim pogorszeniem funkcji neurologicznych oraz nagły początek łagodnych objawów z następującym stopniowym pogorszeniem trwającym tygodnie lub miesiące. Krwotok z naczyniaka jest najprawdopodobniej przyczyną pojawienia się ostrych zaburzeń neurologicznych [24]. Postępująca mielopatia może być spowodowana mikrokrwawieniami do i na zewnątrz zmiany oraz glejozą [24, 25]. Objawy zwykle nasilają się po urazach, ciężkim wysiłku fizycznym, w zapaleniu ogólnoustrojowym czy w ciąży [25].

W obrazowaniu rezonansu magnetycznego widoczne są bulwiaste obszary o heterogennej intensywności, dające obraz „popcornu”. Dzieje się tak ze względu na różny wiek produktów rozpadu krwinek w guzie. W sekwencji T2 naczyniak ma obrączkę o niskiej intensywności – obecność hemosyderyny. Po podaniu kontrastu może pojawić się nieznaczne wzmocnienie na pokontrastowych obrazach [24]. Wykorzystanie sekwencji echa gradientowego rezonansu magnetycznego pozwala z większą czułością wykryć naczyniaka jamistego, ze względu na hipointensywny efekt „kwitnienia” spowodowany obecnością hemosyderyny [26].

5. Diagnostyka

Pierwszym krokiem w diagnostyce pacjenta jest przeprowadzenie dokładnego badania podmiotowego oraz przedmiotowego, ze szczególnym uwzględnieniem badania neurologicznego. Rezonans magnetyczny odgrywa kluczową rolę w diagnostyce zmian w rdzeniu kręgowym. W diagnostyce zmian w obrębie tkanek kostnych kręgosłupa wykorzystywana jest zarówno tomografia komputerowa, jak i rezonans magnetyczny. Tomografia komputerowa umożliwia ponadto zobrazowanie zwapnień w obrębie zmian, które mogą być obecne w przypadku oponiaków, ganglioglioma oraz w obrębie wyściółczaków. W niektórych przypadkach przydatne może być wykorzystanie angiografii, analizy płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badania neurofizjologiczne [6].

6. Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej zmian w okolicy kręgosłupa należy uwzględnić:

- glejaki;
- guzy oligodendroglejowe;
- wyściółczaki;
- przyzwojaki;
- guzy neuronalno-glejowe;
- neuroblastomę;
- schwannomę;
- nerwiakowłókniaki;
- nowotwory układu krwiotwórczego: chłoniaki, białaczki, plazmocytomę;
- raka embrionalnego;
- potworniaki;
- mieszane guzy zarodkowe;
- oponiaki;
- tłuszczaki;
- naczyniakotłuszczaki;
- włóknakiomięśaki;
- chrzęstniakiomięśaki;
- kostniaki, kostniakiomięśaki;
- naczyniaki krwionośne;
- hemangiopericytomę;
- czerniaki;
- naczyniaki zarodkowe;
- guzy przerzutowe;
- torbiele kości;
- mięsaka Ewinga;
- włóknakiomięśaki;
- guza olbrzymiokomórkowego;
- histiocytozę;
- szpiczaka mnogiego;
- niedobór witaminy B₁₂;
- spondylozę w odcinku szyjno-piersiowym;
- jamistość rdzenia;
- udar niedokrwienny rdzenia;
- stwardnienie rozsiane.

7. Leczenie

Terapia nowotworów rdzenia kręgowego i kręgosłupa stanowi wyzwanie szczególnie ze względu na ryzyko wystąpienia dodatkowych deficytów neurologicznych spowodowanych ingerencją w obrębie dróg nerwowych [3]. Terapia z wyboru to leczenie operacyjne, którego celem jest całkowita resekcja zmiany [6]. Standardem postępowania w przypadku guzów śródrzeniowych jest usunięcie ich drogą mielotomii. Z powierzchni guza pobierany jest materiał do śródoperacyjnej oceny histopatologicznej. Użycie mikro-

skopu umożliwia jak najdokładniejsze określenie granicy guza i oddzielenie tkanki patologicznej od zdrowej. W przypadku wyściółczaków, gwiaździaków o niższym stopniu zróżnicowania czy naczyńniaków płodowych jest to względnie proste, w związku z czym szansę na całkowitą resekcję, a dzięki temu wyleczenie nawet bardzo dużych zmian jest możliwe. W przypadkach naciekania przez nowotwór otaczających tkanek, zalecane jest ostrożne usunięcie zmiany, zmniejszając tym samym ryzyko spowodowania nowych neurologicznych objawów ubytkowych [4]. Postępowanie terapeutyczne w dużej mierze zależy od wyniku badania histopatologicznego, lokalizacji oraz obrazu klinicznego. Rezultaty leczenia guzów wewnątrzrdzeniowych są zdecydowanie gorsze niż w przypadku zmian występujących poza rdzeniem kręgowym [6]. Bardzo ważnym elementem w operacjach na rdzeniu kręgowym jest śródoperacyjne monitorowanie neurofizjologiczne. Monitorowane są wywołane potencjały ruchowe (mięśniowe i zewnątrzoponowe) i somatosensoryczne, w celu uniknięcia uszkodzenia dróg nerwowych i trwałego uszczerbku na zdrowiu pacjenta [27, 28]. Istnieje też możliwość wykorzystania śródoperacyjnej ultrasonografii w celu dokładnego określenia umiejscowienia oraz stopnia infiltracji sąsiadujących tkanek przez zmianę. Badanie to pozwala też na wstępną ocenę doszczętności resekcji [4]. Poza leczeniem operacyjnym zastosowanie ma radioterapia, chemioterapia oraz prowadzone są badania nad wpływem immunoterapii w leczeniu gwiaździaków o wysokim stopniu złośliwości [8, 29]. Radioterapia i chemioterapia mają szczególne znaczenie w przypadku nowotworów o wyższym stopniu złośliwości oraz przy nawrotach po leczeniu pierwotnym [4].

W przypadku naczyńniaka płodowego, oprócz leczenia operacyjnego lub w przypadku niecałkowitej resekcji, zastosowanie znajdują także stereoradiochirurgia oraz leczenie cytostatyczne i inhibitory angiogenezy [4].

Leczeniem z wyboru szpiczaka plazmocytozy jest terapia oparta na inhibitorach proteasomu (bortezomib, carfilzomib, iksazomib), przeciwciałach monoklonalnych anti-CD38 (daratumumab, elotuzumab) oraz lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid). Wymienione leki stosuje się w różnych połączeniach razem ze steroidami. Ponadto chorzy kwalifikowani są do autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych – AHST (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Szpiczak aktualnie jest najczęstszym wskazaniem do wymienionej procedury [30].

Kostniak kostninowy może ulec samoistnej regresji, w związku z czym w niektórych przypadkach może być leczony zachowawczo za pomocą niesteroidowych leków przeciwnzapalnych. W przypadku bólu niereagującego na leczenie zachowawcze, występowania deficytów neurologicznych oraz powikłań po długotrwałej terapii zachowawczej konieczna może być resekcja chirurgiczna, która może być zastąpiona przezskórną ablacją oraz fotokoagulacją [10, 31].

Rehabilitacja wpływa na poprawę jakości życia oraz samodzielności u pacjentów po operacji [3].

8. Podsumowanie

Guzy rdzenia kręgowego i kręgosłupa to rzadko występująca grupa nowotworów. W zależności od umiejscowienia wyróżniamy zmiany zewnątrzoponowe oraz wewnątrzoponowe: wewnątrzrdzeniowe i zewnątrzrdzeniowe. 60% stanowią nowotwory zewnątrzoponowe, spośród których najczęstsze są przerzuty z innych guzów litych między innymi raka płuca, piersi oraz raka prostaty. Pierwotne zmiany występują znacznie rza-

dziej. Inne nowotwory zlokalizowane w tej okolicy to między innymi szpiczak plazmocytowy, struniak, mięsak Ewinga, naczyniak krwionośny, włókniakomięsaki, kostniaki, torbiele kości, histiocytoza oraz guz olbrzymiokomórkowy. Najczęściej występującym nowotworem kości u dorosłych jest szpiczak plazmocytowy.

Nowotwory wewnątrzoponowe występują od 10 do 15 razy rzadziej niż pierwotne nowotwory wewnątrzczaszkowe i stanowią 2-4% wszystkich nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Częstsze wśród nich są nowotwory zewnątrzrdzeniowe (schwannoma, oponiaki oraz guzy neuroendokrynne), które swoją budową histologiczną przypominają swoje odpowiedniki wewnątrzczaszkowe. Znacznie rzadsze są zmiany występujące wewnątrzrdzeniowo, wśród których należy wyszczególnić wyściółczaki oraz gwiaździaki. W diagnostyce różnicowej zmian w tej okolicy należy uwzględnić zmiany naczyniowe oraz zmiany zapalne.

Objawy występujące u pacjentów są niecharakterystyczne – zależą od lokalizacji oraz rodzaju nowotworu rdzenia kręgowego i kręgosłupa. Zmiany łagodne mogą być bezobjawowe, wykryte przypadkowo w badaniach zleconych z innych przyczyn. Najczęściej występujące objawy to ból, zaburzenia czucia oraz zaburzenia motoryczne. Nasilenie dolegliwości zazwyczaj następuje po urazach, zapaleniu ogólnoustrojowym, wysiłku fizycznym oraz w ciąży.

Podstawą diagnostyki jest szczegółowe badanie podmiotowe oraz przedmiotowe. Kolejnym krokiem są badania obrazowe, w szczególności rezonans magnetyczny i tomografia komputerowa. W nowotworach zewnątrzoponowych, w tomografii komputerowej można uwidocznienie niszczenie kości oraz zmiany związane z przebudową. Ponadto, wykorzystując to badanie, można uwidocznienie zwapnienia, które mogą być obecne w przypadku ganglioglioma, oponiaków oraz w obrębie wyściółczaków. Postępowanie terapeutyczne w dużej mierze zależy od wyniku badania histopatologicznego, lokalizacji oraz obrazu klinicznego. Większość zmian w obrębie rdzenia kręgowego oraz kręgosłupa jest leczona operacyjnie i od doszczętności resekcji zależy dalsze rokowanie. Bardzo ważnym elementem w operacjach na rdzeniu kręgowym jest śródoperacyjne monitorowanie neurofizjologiczne wzbudzonych potencjałów ruchowych i czuciowych, które umożliwi uniknięcie uszkodzenia dróg nerwowych podczas zabiegu. Poza leczeniem operacyjnym wykorzystanie znajduje radioterapia oraz chemioterapia. Z powodu rzadkości występowania pierwotnych nowotworów rdzenia kręgowego i kręgosłupa oraz ich heterogenności, wiedza na temat ich patogenezy czy optymalnego leczenia jest ograniczona. Dlatego potrzebne są dalsze multidyscyplinarne badania, które umożliwią poprawę rokowania pacjentów dotkniętych tymi schorzeniami.

Literatura

1. Chamberlain M.C., Tredway T.L., *Adult primary intradural spinal cord tumors: a review*, Curr Neurol Neurosci Rep, 11(3), 2011, s. 320-8, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21327734/>.
2. Van Goethem J.W., van den Hauwe L., Ozsarlak O., De Schepper A.M., Parizel P.M., *Spinal tumors*, Eur J Radiol, 50(2), 2004, s. 159-76, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15081130/>.
3. Raj V.S., Lofton L., *Rehabilitation and treatment of spinal cord tumors*, J Spinal Cord Med, 36(1), 2013, s. 4-11, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3555105/>.
4. Szczepanek D., Trojanowski T., *Guzy śródrdzeniowe – diagnostyka i leczenie*, Neurologia po Dyplomie, 8(5), 2013, s. 34-37, <https://podyplomie.pl/neurologia/15447,guzy-srodrdzeniowe-diagnostyka-i-leczenie>.

5. Wein S., Knipe H., Baba Y., *Intramedullary spinal tumors*, Reference article, Radiopaedia.org, <https://radiopaedia.org/articles/intramedullary-spinal-tumours?lang=us> [data dostępu: 05.03.2023].
6. Ottenhausen M., Ntoulis G., Bodhinayake I., Ruppert F.H., Schreiber S., Förschler A., Boockvar J.A., Jödicke A., *Intradural spinal tumors in adults-update on management and outcome*, Neurosurg Rev, 42(2), 2019, s. 371-388, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29455369/>.
7. Yap K., Hacking C., Knipe H., *Multiple myeloma*, Reference article, Radiopaedia.org, <https://radiopaedia.org/articles/multiple-myeloma-1?lang=us> [data dostępu: 05.03.2023].
8. Giannopoulos K., Dmoszyńska A., *Szpiczak plazmocytowy*, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15>. [data dostępu: 05.03.2023].
9. Rajkumar S.V., *Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management*, Am J Hematol, 97(8), 2022, s. 1086-1107, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9387011/>.
10. Harish, S., Saifuddin A., *Imaging features of spinal osteoid osteoma with emphasis on MRI findings*, Eur Radiol, 15, 2005, s. 2396-2403, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-005-2816-8>.
11. Tepelenis K., Skandalakis G.P., Papathanakos G., Kefala M.A., Kitsouli A., Barbouti A., Tepelenis N., Varvarousis D., Vlachos K., Kanavaros P., Kitsoulis P., *Osteoid Osteoma: An Updated Review of Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Radiological Features, and Treatment Option*, In Vivo, 35(4), 2021, s. 1929-1938, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8286494/>.
12. Gaillard F., Kearns C., El-Feky M., *Chordoma. Reference article*, Radiopaedia.org, <https://radiopaedia.org/articles/chordoma?lang=us> [data dostępu: 05.03.2023].
13. Wein S., Smith D., Bickle I., *Intradural extramedullary spinal tumors. Reference article*, Radiopaedia.org, <https://radiopaedia.org/articles/intradural-extramedullary-spinal-tumours-1?lang=us> [data dostępu: 05.03.2023].
14. Gaillard F., Weerakkody Y., Ashraf A., *Spinal schwannoma. Reference article*, <https://radiopaedia.org/articles/spinal-schwannoma?lang=us> [data dostępu: 05.03.2023].
15. Koeller K.K., Shih R.Y., *Intradural Extramedullary Spinal Neoplasms: Radiologic-Pathologic Correlation*, RadioGraphics, 39(2), 2019, s. 468-490.
16. Gaillard F., Rasuli B., Saber M., *Spinal meningioma. Reference article*, <https://radiopaedia.org/articles/spinal-meningioma?lang=us>, [data dostępu: 05.03.2023].
17. Alruwaili A.A., De Jesus O., *Meningioma*, [Updated 2022 Nov 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560538/> [data dostępu: 05.03.2023].
18. Soderlund K.A., Boyd Smith A., Rushing E.J., Smirniotopolous J.G., *Radiologic-Pathologic Correlation of Pediatric and Adolescent Spinal Neoplasms: Part 2, Intradural Extramedullary Spinal Neoplasms*, American Journal of Roentgenology, 198(1), 2012, s. 44-51.
19. Wein S., Gaillard F., Smith D., *Spinal neuroendocrine tumor. Reference article*, <https://radiopaedia.org/articles/spinal-neuroendocrine-tumour?lang=us> [data dostępu: 05.03.2023].
20. Wein S., Knipe H., Yap J., *Spinal ependymoma. Reference article*, <https://radiopaedia.org/articles/spinal-ependymoma?lang=us> [data dostępu: 05.03.2023].
21. Wein S., Chieng R., Gaillard F., *Spinal astrocytoma. Reference article*, <https://radiopaedia.org/articles/spinal-astrocytoma> [data dostępu: 05.03.2023].
22. Ogunlade J., Wiginton J.G. 4th, Elia C., Odell T., Rao S.C., *Primary Spinal Astrocytomas: A Literature Review*, Cureus, 2019, 11(7), s. 5247.

23. Wein S., Gaillard F., Bickle I., *Spinal hemangioblastoma. Reference article*, <https://radiopaedia.org/articles/spinal-haemangioblastoma?lang=us> [data dostępu: 05.03.2023].
24. Wein S., El-Feky M., Bickle I., *Spinal cord cavernous malformation. Reference article*, <https://radiopaedia.org/articles/spinal-cord-cavernous-malformation> [data dostępu: 05.03.2023].
25. Kienzler J.C., Hidalgo T.E., Wichmann W., Magagna-Poveda A., Fandino J., *Lumbar Epidural Cavernous Hemangioma: A Case Report and Review of the Literature*, *Cureus*, 2023, 15(1): e33677.
26. Awad I.A., Polster S.P., *Cavernous angiomas: deconstructing a neurosurgical disease*, *J Neurosurg*, 2019, 131(1), s. 1-13.
27. Sala F., Bricolo A., Faccioli F., Lanteri P., Gerosa M., *Surgery for intramedullary spinal cord tumors: the role of intraoperative (neurophysiological) monitoring*, *Eur Spine J.*, 2007, 16 Suppl 2(Suppl 2): S130-9.
28. van der Wal E.C., Klimek M., Rijs K., Scheltens-de Boer M., Biesheuvel K., Harhangi B.S., *Intraoperative Neuromonitoring in Patients with Intradural Extramedullary Spinal Cord Tumor: A Single-Center Case Series*, *World Neurosurg*, 2021, s. 516-523.
29. Zhou Z., Wang X., Wu Z., Huang W., Xiao J., *Epidemiological characteristics of primary spinal osseous tumors in Eastern China*, *World J Surg Oncol.*, 15(1), 2017, s. 73.
30. Dzierżak-Mietla M., Helbig G., Kata D., Kocłoga A., Kopera M., Kopińska A., Markiewicz M., Zielińska P., *Hematologia. Podręcznik dla studentów*, Wydawnictwo SUM, Katowice 2019, s. 63-66.
31. Gaillard F., Yap J., Sheikh Y., *Osteoid osteoma. Reference article*, <https://radiopaedia.org/articles/osteoid-osteoma?lang=us> [data dostępu: 15.05.2023].

Pierwotne nowotwory rdzenia kręgowego i kręgosłupa – przegląd aktualnej wiedzy

Streszczenie

Pierwotne nowotwory rdzenia kręgowego i kręgosłupa to rzadkie choroby onkologiczne. Wyróżnia się wśród nich trzy główne grupy w zależności od ich umiejscowienia względem opon rdzenia kręgowego i samego rdzenia: zewnątrzoponowe, wewnątrzoponowe wewnątrzrdzeniowe oraz wewnątrzoponowe zewnątrzrdzeniowe. Większość z nich to zmiany zewnątrzoponowe i lokalizują się w trzonach kręgow. Guzy wewnątrzrdzeniowe są najrzadsze i stanowią jedynie 10% ze wszystkich pierwotnych zmian rdzenia kręgowego i kręgosłupa. Do pierwotnych nowotworów zewnątrzoponowych zaliczamy szpiczaka mnogiego, kostniaka kostninowego i struniaka. Do zewnątrzoponowych zewnątrzrdzeniowych nowotwory osłonek nerwów rdzeniowych, oponiaka i przyzwojaka. Z kolei wśród nowotworów wewnątrzrdzeniowych wyróżniamy wyściółczaka, gwiazdziaka, naczyńniaka płodowego i naczyńniaka jamistego. Obraz kliniczny jest niespecyficzny i zależy od wielkości oraz lokalizacji guza. Nowotwory rdzenia kręgowego i kręgosłupa mogą objawiać się bólem oraz znacznymi dysfunkcjami neurologicznymi, szczególnie w zakresie czucia i ruchu kończyn, a brak interwencji negatywnie wpływa na życie i zdrowie pacjenta. Rezonans magnetyczny odgrywa kluczową rolę w diagnostyce zmian w obrębie rdzenia kręgowego. W diagnostyce zmian w obrębie tkanek kostnych kręgosłupa wykorzystywana jest zarówno tomografia komputerowa, jak i rezonans magnetyczny oraz zdjęcie rentgenowskie. Badania obrazowe umożliwiają ocenę zaawansowania nowotworów, stopień ich ekspansji, obecność obrzęku i zmian towarzyszących. Główną metodą leczenia nowotworów rdzenia kręgowego i kręgosłupa jest leczenie operacyjne, którego celem jest całkowita resekcja nowotworu. Postępowanie w dużej mierze zależy od wyniku badania histopatologicznego, lokalizacji oraz obrazu klinicznego. Bardzo ważnym elementem w operacjach na rdzeniu kręgowym jest śródoperacyjne monitorowanie neurofizjologiczne, które umożliwia jak najbardziej doszczętne wycięcie zmiany z zaoszczędzeniem dróg nerwowych. W niektórych przypadkach uzasadnione jest stosowanie radioterapii lub chemioterapii. Również rehabilitacja jest ważnym elementem powrotu pacjenta do sprawności.

Słowa kluczowe: pierwotne nowotwory rdzenia kręgowego, pierwotne nowotwory kręgosłupa, nowotwory zewnątrzoponowe, nowotwory wewnątrzoponowe zewnątrzrdzeniowe, nowotwory wewnątrzrdzeniowe

Primary neoplasms of the spinal cord and the spine

Abstract

Primary neoplasms of the spinal cord and the spine are uncommon lesions. They are classified based on their location as extradural, intradural-extramedullary or intramedullary. Most of them are extradural tumors and reside in vertebrates. Intramedullary lesions are least common and constitute 10% of all primary neoplasms of the spinal cord and the spine. Extradural lesions include multiple myeloma, osteoid sarcoma and chordoma. Intradural-extramedullary consist of nerve sheath tumors, meningioma and paraganglioma. Among intramedullary tumors we can distinguish ependymoma, astrocytoma, hemangioblastoma and cavernous hemangioma. Clinical presentation of these neoplasms is indistinctive and depends on the location and the size of the tumor. Lesions of the spinal cord and the spine usually cause pain and neurological dysfunctions – especially motor and sensory deficits. Lack of treatment can result in serious morbidity, even death. Magnetic resonance imaging plays a major role in diagnosis of lesions located within the spinal cord. CT and plain radiography are used to depict and identify abnormalities within bone structure and calcification in the tumor mass. Imaging is used to classify, stage, examine the level of expansion of the tumor and identify coinciding edema and other lesions e.g cysts. Treatment consists of surgical resection and in some cases radiotherapy or chemotherapy. Assessing the type of treatment is based on histopathological examination, location and clinical presentation. Neurophysiological monitoring is crucial when it comes to surgical resection, as it helps in total removal of the tumor and preservation of neural tracts. Rehabilitation plays a key role in patient's recovery and regain of function.

Keywords: primary neoplasms of the spinal cord, primary neoplasm of the spine, extradural neoplasms, intradural-extramedullary neoplasms, intramedullary neoplasms

Gruczolaki przysadki, guzy neuroendokrynne przysadki – przegląd literatury

1. Wprowadzenie

Niniejszy rozdział będzie traktował o zasadniczych kwestiach związanych z guzami neuroendokrynnymi przysadki, odwołując się do wielu zmian postępowych, które nastąpiły w ostatnim dziesięcioleciu. Zostanie przedstawiona nowa nomenklatura gruczolaków przysadki, epidemiologia, etiopatogeneza, będąca przedmiotem wielu prowadzonych i dokonanych badań molekularnych. Następnie zaprezentowane zostaną: ogólny obraz kliniczny, diagnostyka najważniejszych guzów neuroendokrynnych przysadki i ich leczenie. Informacje zebrane w tym materiale korelują z kilkudziesięcioma publikacjami na przestrzeni prawie stu lat.

2. Klasyfikacja

Niedawno Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) zaproponowała nową, łącznie piątą zmianę nomenklatury dla gruczolaków przysadki, która zakłada zastąpienie dotychczasowego pojęcia guzami neuroendokrynnymi przysadki (ang. *pituitary neuroendocrine tumors*, PitNETs). Owa zmiana umożliwia włączenie gruczolaków przysadki, czyli PitNETs do klasyfikacji obejmującej wszystkie guzy neuroendokrynne (ang. *neuroendocrine neoplasms*, NENs). Przez wiele lat gruczolaki przysadki uważano za guzy łagodne, dopiero gdy stwierdzone zostały przerzuty, przemianowywane były na raki przysadki. Fakt, iż gruczolaki przysadki są stosunkowo często nowotworami inwazyjnymi, stanowi argument przemawiający za powyżej zasygnowaną zmianą przez WHO. Kolejną kwestią przemawiającą za wcześniej wspomnianą zmianą nazwy jest podejście terapeutyczne, które z wyłączeniem procedur zabiegowych, nie odstaje od terapii innych guzów neuroendokrynnych o innej lokalizacji. PitNETs można podzielić na zmiany pierwotne oraz zmiany przerzutowe. Jeśli ostatnie wymienione są dobrze zróżnicowane histologicznie, mają zastąpić pojęcie „raka przysadki”, by uniknąć pomyłki z rakiem neuroendokrynnym. Bardziej szczegółowy podział obejmuje barwienie immunohistochemiczne, które odnosi się do linii komórkowych i ich zasadniczych czynników transkrypcyjnych (tab. 1). Z linii czynników transkrypcyjnych PIT1 PitNETs wyróżniamy guzy somatotropinowe, guzy prolaktynowe, guzy mammosomatotropinowe, guzy tyreotropinowe, dojrzałe guzy wielohormonalne z linii PIT-1, niedojrzałe guzy z linii PIT-1, kwasochłonne guzy z komórek macierzystych,

¹ tykwa.waldemar@icloud.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

² izabella.ryg@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

³ iwanmagdalenawnmk@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

⁴ blazej.szymczuk@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

guzy mieszane somatotropinowo prolaktynowe; z linii czynników transkrypcyjnych TPIT guzy kortykotropinowe; z linii czynników transkrypcyjnych SF-1 guzy gonadotropinowe; a także guzy bez wyraźnej linii komórkowej, czyli guzy wielohormonalne oraz guzy nieczynne hormonalnie [1]. W dalszym ciągu w oparciu o dane z obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), PitNETs są klasyfikowane jako małe, czyli mikro, poniżej 10 mm średnicy, duże, czyli makro, powyżej 10 mm średnicy włącznie i olbrzymie, powyżej 40 mm średnicy włącznie [2].

Tabela 1. Podział PitNETs oparty o badania immunohistochemiczne

Linia czynników transkrypcyjnych	PitNETs
PIT1	Guzy somatotropinowe Guzy prolaktynowe Guzy mammosomatotropinowe Guzy tyreotropinowe Dojrzałe guzy wielohormonalne z linii PIT1 PitNETs Niedojrzałe guzy wielohormonalne z linii PIT1 PitNETs Kwasochłonne guzy z komórek macierzystych Guzy mieszane somatotropinowo prolaktynowe
TPIF	Guzy kortykotropinowe
SF-1	Guzy gonadotropinowe
Bez wyraźnej linii komórkowej	Guzy wielohormonalne Guzy nieczynne hormonalnie

Źródło: opracowanie własne na podstawie [1].

3. Epidemiologia

Zwiększona dostępność do MRI implikuje wzrost przypadkowo stwierdzanych zmian w przysadce i klinicznie istotnych PitNETs z przyczyn niezwiązanych *sensu stricto* z PitNETs, takimi jak bóle głowy, drgawki, utrata przytomności i jest wykorzystywane do oceny po urazie głowy. Również rozdzielczość MRI poprawiła się w ciągu ostatnich kilku dekad, tak że MRI mózgu przeniósł się w wielu ustawieniach do sprzętu 3T, zwiększając rozdzielczość do około 1 mm. Wytyczne Towarzystwa Endokrynologicznego i Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego odnoszą się do pojęcia incydentaloma jako *nieoczekiwanej wcześniej zmiany przysadki wykrytej w badaniu obrazowym przeprowadzonym z niezwiązanej przyczyny*. Przeważająca większość PitNETs jest bezobjawowa i rzadko ma znaczenie kliniczne [3]. Histologiczne badania autopsyjne przysadek pochodzących od osób zmarłych z przyczyn niezwiązanych z przysadką, rozpoczął już w latach trzydziestych XX wieku Castello. Wykazały one, że bezobjawowe gruczolaki przysadki występują u około 10,7% do 14,4% osób, a większość z tych niespodziewanych gruczolaków przysadki jest niewielkich rozmiarów [3, 4]. Następnie Burman i Saeger wykryli PitNETs u 316 z 3048 osób podczas sekcji zwłok, co stanowi 10,4%, przy równym rozkładzie płci; mediana średnicy gruczolaków wynosiła 1,5 mm. Występowanie nieoczekiwanych makrogruczolaków w serii sekcji zwłok było natomiast bardzo rzadkie, ponieważ obejmowało około 0,35% gruczolaków [3, 5]. Jak zauważył Molitch, analizując wyniki sekcji zwłok 33 zespołów autopsyjnych, wykryto gruczolaki przysadki u 1,5-31% osób, u których nie podejrzewano choroby przysadki za życia.

Bardzo niski odsetek makrogruczolaków w tejże grupie, zdecydowanie sugeruje, iż progresja od małych PitNETs do dużych guzów musi być zdarzeniem niezwykle rzadkim i że praktycznie wszystkie makrogruczolaki klinicznie zwracają uwagę [6].

Centralny Rejestr Guzów Mózgu w Stanach Zjednoczonych jest największą bazą danych zawierającą statystyki zachorowalności na guzy przysadki. Według raportu owego rejestru z lat 2012-2016, wśród guzów ośrodkowego układu nerwowego zmiany przysadki stanowią znaczny odsetek nowych guzów diagnozowanych corocznie i występują z częstotliwością 4,07 przypadków na 100 000 rocznie. Potwierdzone histologicznie PitNETs występują z częstotliwością 3,23 i 3,84 przypadków na 100 000 rocznie odpowiednio u mężczyzn i kobiet. Wyższa częstotliwość występowania PitNETs obserwowana jest u osób rasy czarnej względem osób rasy białej [3, 7].

Badania obejmujące populacje z Europy, Kanady i Argentyny oparte na standardach WHO, dokumentują rosnącą częstotliwość diagnozowania PitNETs w ostatnich dziesięcioleciach, zwłaszcza od czasu wprowadzenia MRI. PitNETs są najczęstszymi nowotworami wewnątrzczaszkowymi, stanowiącymi od 10 do 20% nowotworów wewnątrzczaszkowych. Ogólnie średnia częstotliwość diagnozowania PitNETs obejmuje około 5,1 przypadków na 100 000 rocznie, a zasadniczo zakres waha się od 3,9 do 7,4 przypadków na 100 000 rocznie, chorobowość obejmuje od 76 do 116 przypadków na 100 000 mieszkańców. Większość nowych zdiagnozowanych przypadków to guzy prolaktynowe, stanowiące od 40 do 50% PitNETs i guzy nieczynne hormonalnie, stanowiące od 28 do 37% PitNETs. Większość klinicznie istotnych PitNETs występuje u kobiet, niemniej gruczolaki przysadki należą do zróżnicowanej klinicznie grupy. W niewielkiej liczbie przypadków u około 5% osób z powstawaniem gruczolaka przysadki wiążą się choroby rodzinne lub dziedziczne, często związane ze znanymi mutacjami genetycznymi w linii zarodkowej. Obecność PitNETs można podejrzewać na podstawie zarówno badań podmiotowych, jak i przedmiotowych z powodu zaburzeń hormonalnych lub rozrostu guza, np. poprzez ucisk gruczolaka na skrzyżowanie nerwów wzrokowych lub otaczających struktur. Tylko ograniczona część PitNETs faktycznie powoduje objawy, dlatego ważne jest, aby skupić się na epidemiologii osób z klinicznie istotnymi PitNETs, mając na uwadze skutki tychże zmian, a także wydolność służby zdrowia [3, 8-15].

4. Etiopatogeneza

W poniższych podpunktach opisane zostały zmiany molekularne, które predysponują do rozwoju guzów przysadki, sporadyczne PitNETs oraz zmiany epigenetyczne w rozwoju PitNETs, które mogą reprezentować cechy możliwe do modyfikowania, aby zapobiegać rozwojowi owych, coraz powszechniej występujących nowotworów [16, 17].

4.1. PitNETs i dziedziczenie genetyczne

Niewielka część PitNETs występuje u pacjentów ze zmianami genetycznymi linii zarodkowej, które predysponują ich do rozwoju PitNETs. Na ogół pacjenci ci zgłaszają się w młodszym wieku niż pacjenci ze sporadycznymi PitNETs [16].

W zespole MEN1, dochodzi do mutacji w genie MEN1, co powoduje inaktywację meniny. U około dwóch trzecich nosicieli tejże mutacji rozwija się PitNET. W większości dominują nowotwory linii PIT1 [16, 18-24]. Zespół MEN4, będący rzadkim zespołem, który klinicznie naśladuje MEN1, może wynikać z defektów genów CDKI [16, 25, 26].

Zespół Carneya (CNC) jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, w której około 50% pacjentów ma mutacje germinalne w genie *PRKAR1A α* , który koduje podjednostkę regulatorową kinazy białkowej A 1A α . Powoduje to nieograniczoną sygnalizację cAMP, która objawia się w przysadce hiperplazją i nowotworami wydzielającymi GH [16, 27, 28]. Zespół rodzinnego izolowanego gruczolaka przysadki (FIPA), ponieważ występują w nim również różne PitNETs, jest zaburzeniem rodzinnym przypisywanym w około 50% mutacjom germinalnym w genie *AIP*, który koduje białko oddziałujące z węglowodorami aryłowymi (AIP) [16, 29, 30]. Rzadkie PitNETs opisano u pacjentów z mutacjami w genach kodujących różne składniki kompleksu dehydrogenazy bursztynianowej (SDH). Innym zespołem rodzinnym związanym z okazjonalnymi PitNETs jest zespół Lynch'a spowodowany mutacją jednego z enzymów naprawiających niedopasowania, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* lub *PMS2* [16, 31-33]. Wrodzone lub sporadyczne mikroduplikacje *Xq26* i mutacja *GPR101* są przyczyną rzadkiej postaci gigantyzmu kończyn sprzężonego z chromosomem X (*X-LAG*) we wczesnym dzieciństwie; u pacjentów z tym zaburzeniem występuje rozrost mammosomatotropowy lub somatotropowy i/lub mammosomatotroficzny PitNETs. Nowotwory zarodkowe przysadki są rzadkimi nowotworami. Składają się one z komórek neuroendokrynych gruczolaka przysadkowego zmieszanych z prymitywnymi komórkami nabłonka kieszonki Rathkego i komórkami mieszków włosowych. Prawie wyłącznie stwierdzane są u pacjentów z mutacjami zarodkowymi genu *DICER1* [16, 34].

4.2. Sporadyczne PitNETs – zmiany genetyczne

Większość PitNETs to guzy sporadyczne; geny zaangażowane w omówione powyżej zespoły rodzinne nie są często zmienione w tych sporadycznych nowotworach. Podczas gdy zmiany chromosomalne wydają się różnić w zależności od funkcjonalności guza w PitNETs, istnieją specyficzne mutacje, które zostały zidentyfikowane w podgrupach bardziej powszechnych nowotworów. Cechy molekularne nieczęstych guzów wielohormonalnych i wielu PitNETs są w dużej mierze nieznane, biorąc pod uwagę ich rzadkość. W tej części odniosę się do zmian, które występują często.

Podzbiór nowotworów somatotropowych ma aktywujące mutacje *GNAS*. Gen ten jest powiązany z kilkoma innymi nowotworami endokrynologicznymi. Produkt białkowy tego genu, *Gs α* , pośredniczy w sygnalizacji z siedmioma receptorami sprzężonymi z białkiem G domeny transbłonowej (w tym receptorów dla *GHRH*, *TSH*, *ACTH* i *MSH*) w celu aktywacji cyklicznego AMP. Rodzinne przenoszenie tej mutacji nie jest rozpoznawane, ponieważ mutacja germinalna jest letalna; jednak sporadyczny mozaicyzm prowadzi do zespołu McCune–Albrighta. W izolowanych sporadycznych guzach somatotropowych mutacja ta jest związana z mniejszymi guzami, które powodują akromegalię i wysokie poziomy GH i IGF1 [16, 35].

Niektóre guzy kortykotropowe, zwłaszcza te czynne hormonalnie, mają mutacje *USP8*, z grupy proteaz ubikwitynowych, które są uważane za zmieniające sygnalizację *EGFR*. Mutacja ta została opisana głównie w małych, gęsto ziarnistych guzach kortykotropowych. Patogenne warianty linii zarodkowej *USP8* zostały również niedawno zdefiniowane w pediatrycznej chorobie Cushinga. Somatyczne mutacje *USP48* i *BRAFV600E* zidentyfikowano również w kilku guzach kortykotropowych. W badaniach funkcjonalnych wykazano, że mutacje *BRAF* zwiększają transkrypcję *POMC* [16, 36, 37, 39].

Mutacje ATRX z LOH i utratę immunoreaktywności można znaleźć w opisach agresywnych i przerzutowych guzów korykotropowych [16, 40, 41].

4.3. Zmiany epigenetyczne w przysadce

Deregulacja epigenetyczna występuje częściej niż strukturalne zmiany genetyczne w sporadycznych nowotworach przysadki i obejmuje skomplikowane procesy oraz zależności, będące przedmiotem wielu obecnych badań i analiz [17].

Transkrypcja jądrowa jest regulowana przez meninę, DNMT (ang. *DNA methyltransferase*), Ikaros i HMGA (ang. *high mobility group proteins containing AT-hook domains*). Zmiany w tych białkach, poprzez mutację i LOH (ang. *loss of heterozygosity*) meniny w zespole MEN1 lub przez rozregulowanie innych czynników w sporadycznych guzach, zmieniają dostępność chromatyny, zmniejszając ekspresję supresorów, takich jak CDKIs (ang. *cyclins promote mitosis through cyclin-dependent kinases inhibitors*), Rb (ang. *retinoblastoma protein*), p53, GADD45 γ (ang. *growth arrest and DNA damage-inducible 45 γ*), MEG3 (ang. *a human homolog of the mouse maternally imprinted Gtl2 gene*) albo PTAG (ang. *pituitary tumor apoptosis gene*) i rozregulowują czynniki wzrostu, takie jak TGF- α (ang. *transforming growth factor- α*), EGFs (ang. *epidermal growth factors*), FGFs (ang. *fibroblast growth factors*), indukując proliferację komórek. Zmiany w miRNA wpływają również na poziomy ekspresji ważnych regulatorów cyklu komórkowego, czynników wzrostu i cząsteczek adhezyjnych, które jednocześnie stymulują inwazję, co również jest indukowane przez polimorfizm w promotorze MMP-1 [16].

5. Obraz kliniczny

PitNETs objawiają się klinicznie na trzy sposoby: zespoły nadmiernego wydzielania lub niedoboru hormonów; neurologiczne objawy efektu masy rozszerzającego się gruczołu; lub jako przypadkowe odkrycie na obrazie radiologicznym wykonanym w związku z niepowiązanym problemem [14].

5.1. Aspekt hormonalny

PitNET może objawiać się jako odrębny zespół nadmiernego wydzielania hormonów, z których najczęstszymi są hiperprolaktynemia, akromegalia i choroba Cushinga. Innym objawem hormonalnym gruczolaka przysadki jest częściowa lub całkowita niedoczynność przysadki, najczęściej hipogonadyzm. Jest to wynikiem zakłócenia prawidłowego wydzielania hormonów albo poprzez bezpośredni ucisk przysadki mózgowej lub, jak w przypadku hiperprolaktynemii, zahamowanie pulsacyjnego wydzielania LH, co prowadzi do niedostatecznej stymulacji gonad. Obraz kliniczny zależy od płci pacjenta. U kobiet obraz kliniczny zależy również od tego, czy pacjentka jest przed menopauzą czy po menopauzie. Zmęczenie i utrata libido są powszechne u mężczyzn i kobiet. Mężczyźni mogą mieć zaburzenia erekcji, podczas gdy kobiety przed menopauzą często doświadczają braku miesiączki [14, 42, 43].

5.2. Aspekt neurologiczny

Najczęstszymi objawami neurologicznymi u pacjentów z PitNETs są bóle głowy i zaburzenia widzenia. Objawy neurologiczne częściej występują w nieczynnych PitNETs lub guzach gonadotropowych, ponieważ guzy te nie wydzielają hormonów w ilości wystarczającej do wywołania objawów typu endokrynologicznego, a ich rozpoznanie jest często opóźniane do czasu wystąpienia u pacjenta objawów z efektu masy. Bóle

głowy, które, jak się uważa, wynikają z rozciągania pochewki opony twardej są niespecyficzne i niekoniecznie korelują z wielkością guza.

Gdy guz się powiększa, uciska skrzyżowanie nerwów wzrokowych od góry, powoduje przede wszystkim ubytki w polu widzenia. Jeśli guzolak rozszerza się bocznie do zatoki jamistej, może wpływać na znajdujące się tam nerwy czaszkowe, w tym nerwy czaszkowe III (okoruchowy), IV (błoczkowy) i VI (odwodzący). Przy cięższym ucisku lub bezpośredniej inwazji nerwu wzrokowego może wystąpić pogorszenie ostrości wzroku. W przeciwieństwie do bólów głowy, zaburzenia widzenia mają tendencję do korelacji z wielkością guza. Inne objawy neurologiczne, takie jak wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, drgawki i udar przysadki, mogą wystąpić, ale są rzadkie [14, 42-45].

6. Diagnostyka

Poniżej zawarta została diagnostyka najistotniejszych PitNETs.

6.1. Diagnostyka guzów prolaktynowych

Rozpoznanie guzów prolaktynowych obejmuje pomiar stężenia prolaktyny w surowicy, a następnie obrazowanie MRI w celu potwierdzenia obecności rozrostu przysadki. Za prawidłowe uważa się stężenie prolaktyny poniżej 25 $\mu\text{g/l}$ i 20 $\mu\text{g/l}$ odpowiednio u kobiet i mężczyzn. Stężenia prolaktyny często korelują z wielkością guza, więc wartości większe niż 500 $\mu\text{g/l}$ prawdopodobnie wskazują na obecność dużego guza prolaktynowego. W przypadku tak wysokich poziomów większość laboratoriów musi przeprowadzać badania „rozcieńczeń”, aby ustalić dokładny stopień hiperprolaktynemii. Poziomy powyżej 250 $\mu\text{g/L}$ mogą sugerować obecność małego guza prolaktynowego. Jednak wysokie poziomy prolaktyny w surowicy mogą być również obserwowane w czasie ciąży (zakres: 200-500 $\mu\text{g/l}$), hiperprolaktynemii wywołanej lekami (zakres: 25-200 $\mu\text{g/l}$) lub gdy zostanie przerwana oś podwzgórze-przysadka, inaczej *stalk effect* (zakres: 25-250 $\mu\text{g/L}$), w którym hamujące wydzielanie dopaminy zostaje zablokowane i powoduje wzrost prolaktyny. Dlatego potwierdzenie rozpoznania guza prolaktynowego wymaga zarówno oznaczenia biomarkerów wskazujących na utrzymujący się wzrost stężenia prolaktyny, jak i obrazowania MRI [46-50].

6.2. Diagnostyka guzów somatotropinowych

Rozpoznanie guza somatotropinowego obejmuje pomiar IGF-1, a następnie doustny test obciążenia glukozą (OGTT) w kierunku supresji GH i obrazowanie MRI. Pomiar IGF-1 jest zalecany u pacjentów z typowymi objawami klinicznymi akromegalii lub u pacjentów bez typowych objawów akromegalii, ale z kilkoma towarzyszącymi stanami, takimi jak cukrzyca, zapalenie stawów, nadmierna potliwość, zespół cieśni nadgarstka i nadciśnienie. U pacjentów z podwyższonym IGF-1 w surowicy wykonuje się OGTT. U zdrowych pacjentów OGTT hamuje wydzielanie GH. Stąd brak supresji GH do $<1 \mu\text{g/l}$ służy do potwierdzenia biochemicznego rozpoznania akromegalii. Po ustaleniu biochemicznej diagnozy akromegalii obrazowanie MRI jest wykorzystywane do określenia wielkości i lokalizacji guza. Badania wzroku zalecane są również w przypadku obecności guzolaków w pobliżu skrzyżowania nerwów wzrokowych. Objawy kliniczne związane z akromegalią rozwijają się podstępnie, powodując znaczne opóźnienie diagnostyczne [46, 51-54].

W ostatnich latach opracowano oprogramowanie komputerowe, które może wykrywać akromegalię na podstawie zdjęć fotograficznych pacjentów. Oprogramowanie było

w stanie wykryć akromegalię z dokładnością 86%, czyli ze znacznie lepszym wynikiem niż dokładność oceny lekarzy wynosząca 26%. Te wspomagane komputerowo metody są opłacalne i mogą być wykorzystane do szybkiego rozpoznawania akromegalii w przeszłości [46, 55, 56].

6.3. Diagnostyka guzów kortykotropinowych

Rozpoznanie guza kortykotropinowego polega na ustaleniu hiperkortyzolemii, następnie wykonywaniu badań w celu ustalenia przyczyny endogennego zespołu Cushinga oraz obrazowaniu MRI w celu wykrycia guza przysadki. Najczęstszą przyczyną zespołu Cushinga jest stosowanie egzogennych glikokortykosteroidów. Dlatego przed wdrożeniem jakiegokolwiek testu laboratoryjnego należy szczegółowo przeanalizować historię leczenia, aby wykluczyć jatrogeny zespół Cushinga.

Istnieją trzy testy przesiewowe w celu potwierdzenia hiperkortyzolemii: oznaczenie stężenia wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu; test hamowania małą dawką deksametazonu; oraz poziom kortyzolu w ślinie badany w późnych godzinach wieczornych (między godziną 23:00 a 24:00). Chociaż cel końcowy tych trzech testów jest taki sam, tj. pomiar kortyzolu, to jednak badanie śliny w późnych godzinach nocnych ma najwyższą czułość i swoistość oraz największą łatwość wykonania, co czyni go najczęściej stosowanym testem przesiewowym. Zaleca się co najmniej dwa pomiary stężenia kortyzolu w moczu lub ślinie w celu potwierdzenia wyników i zwiększenia pewności testu. Po wstępnej diagnostyce różnicowej hiperkortyzolemii można wykonać wtórne badania przesiewowe w celu ustalenia przyczyny endogennego zespołu Cushinga [46, 57-60].

6.4. Diagnostyka guzów nieczynnych hormonalnie

Każdy pacjent z podejrzeniem PitNET, z powodu efektu masy lub przypadkowego wykrycia, wymaga badań hormonalnych, które identyfikują patologiczne wartości hormonów i pomagają odróżnić czynne hormonalnie od nieczynnych hormonalnie PitNETs. MRI można wykorzystać do oceny morfologii i lokalizacji guza, a jeśli guz jest obecny w pobliżu skrzyżowania nerwów wzrokowych, zaleca się badanie pola widzenia. U pacjentów z dużymi PitNETs zaleca się ocenę niedoczynności przysadki (tj. skrining w kierunku hormonów gonadotropowych, kortykotropowych i tyreotropowych), która może pomóc w planowaniu przed- i pooperacyjnym [46, 61, 62].

6.5. Diagnostyka guzów tyreotropinowych

Guzy tyreotropinowe to rzadkie PitNETs, które stanowią mniej niż 1% wszystkich PitNETs. Są diagnozowane za pomocą MRI i paneli tarczycowych. Mają objawy efektu masy i/lub nadczynności tarczycy [46, 63, 64].

7. Leczenie

Poniżej zawarte zostały cele terapeutyczne i leczenie najistotniejszych PitNETs.

7.1. Guzy prolaktynowe i prolaktynemia

W guzach prolaktynowych i prolaktynemii im towarzyszącej, dąży się do: zahamowania nadmiernego wydzielania prolaktyny i zniesienia konsekwencji klinicznych, takich jak bezpłodność, obniżone libido i zaburzenia gęstości oraz masy kostnej; zmniejszenia rozmiaru guza i złagodzenia efektu masy, takiego jak deficyt wzroku i bóle głowy; zachowania pozostałej funkcji przysadki; oraz zapobiegania progresji i nawrotów choroby.

Chociaż ogólne cele leczenia małego i dużego guza prolaktynowego są takie same, zmniejszenie wielkości guza ma pierwszeństwo przed leczeniem zaburzeń endokrynologicznych w dużych guzach prolaktynowych. Duży guz prolaktynowy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem deficytu neurologicznego, czyli utratą wzroku lub bólami głowy oraz inwazją guza do sąsiednich zatok jamistych. Stąd kontrola wielkości guza jest uważana za główny cel leczenia dużych guzów prolaktynowych, a następnie kontrola hormonalna [46, 65, 66]. U bezobjawowych chorych na małe guzy prolaktynowe, zaleca się regularne monitorowanie stężenia prolaktyny w surowicy co 6-12 miesięcy zamiast natychmiastowego rozpoczęcia leczenia [46, 67].

Guzy prolaktynowe jako jedyne spośród guzów wewnątrzczaszkowych można całkowicie wyleczyć farmakologicznie. Agoniści dopaminy są lekami pierwszego rzutu. Wiążą się z receptorami D2 znajdującymi się na powierzchni prawidłowych i nowotworowych laktotrofów. To wiązanie zmienia sygnalizację w dół w laktotrofach i zmniejsza wydzielanie prolaktyny [46, 65, 66]. Obecnie agoniści dopaminy, bromokryptyna i kabergolina, są dwoma podstawowymi metodami leczenia guzów prolaktynowych [46, 68]. Obydwa działają jako agoniści receptora D2, a zatem mają podobne skutki uboczne, takie jak bóle głowy, zawroty głowy, nudności i wymioty [46, 65]. Kabergolina ma dłuższy okres półtrwania i wymaga mniejszych dawek niż bromokryptyna. Większe dawki obu leków mogą być stosowane w leczeniu chorych na oporne guzy prolaktynowe [46].

Terapię agonistą dopaminy należy rozpoczynać od najniższej dawki i dostosowywać w czasie, w zależności od odpowiedzi organizmu pacjenta [46, 50, 69]. Odpowiedź na leczenie można monitorować, mierząc poziom prolaktyny w surowicy. Po normalizacji stężenia prolaktyny w surowicy, można je monitorować co 3-6 miesięcy w pierwszym roku, a następnie co 6-12 miesięcy. U pacjentów z ubytkami pola widzenia zalecane są również regularne badania wzroku i rezonans magnetyczny [46, 47, 50]. Obrazowanie MRI można przerwać po udokumentowaniu maksymalnego zmniejszenia rozmiaru, po czym pacjenci są monitorowani za pomocą poziomu prolaktyny. Badanie pola widzenia można przerwać, gdy widzenie znormalizuje się lub pozostanie stabilne [46, 70].

Do niedawna terapia agonistami dopaminy była uważana za interwencję na całe życie, jednak ostatnie badania wykazały możliwość odstawienia agonisty dopaminy przy utrzymaniu remisji [46, 71, 72].

7.2. Guzy somatotropinowe i akromegalia

W guzach somatotropinowych i akromegalii im towarzyszącej dąży się do: normalizacji poziomów GH i IGF-1; zmniejszenia wielkości guza; oraz zmniejszenia współistniejących chorób związanych z akromegalią. Obecnie złotym standardem metody leczenia guzów somatotropinowych jest operacja przezklinowa, z wyjątkiem pacjentów z przeciwwskazaniami do zabiegu. Odpowiedź na leczenie po operacji monitoruje się, wykonując regularne pomiary stężeń GH i IGF-1 w surowicy oraz OGTT co 6-12 miesięcy [46]. Obecnie podejście do leczenia pacjentów z przetrwałym guzem, nawet po operacji, obejmuje: ponowną resekcję; interwencję farmakologiczną; oraz radioterapię [46, 51, 53]. Średnie koszty operacji przezklinowej są niższe niż radioterapia [73].

Leczenie farmakologiczne guzów somatotropinowych jest zalecane w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego lub utrzymującej się choroby po zabiegu. Agoniści dopaminy, tacy jak kabergolina, są preferowanymi opcjami leczenia w przy-

padkach niewielkiego podwyższenia IGF-1 i łagodnych objawów nadmiaru GH [46, 51]. U pacjentów ze znaczną uporczywą akromegalią, czyli z ciężkimi objawami nadmiaru GH, preferowane są ligandy receptora somatostatyny (SRL) lub pegwisomant (antagonista receptora GH). SRL, takie jak oktreotyd i lanreotyd, są często lekami pierwszego rzutu w interwencji medycznej u pacjentów ze znaczną przetrwałą akromegalią.

Radioterapia jest zarezerwowana jako terapia trzeciego rzutu po uporczywym nawrocie po operacji lub nietolerancji leczenia zachowawczego [51, 53, 74].

7.3. Guzy kortykotropowe i Zespół Cushinga

Chirurgia przezklinowa jest leczeniem pierwszego rzutu w zespole Cushinga wywołanym przez guz kortykotropinowy, wydzielający ACTH. Odpowiedź na leczenie po operacji monitoruje się poprzez regularne oznaczanie stężenia kortyzolu w surowicy. U pacjentów z niecałkowitą resekcją zaleca się powtórny resekcję. Gdy operacja przezklinowa kończy się niepowodzeniem, do leczenia można zastosować farmakoterapię, radioterapię lub obustronną adrenalektomię [46, 59, 75, 76].

Leczenie farmakologiczne można podzielić na dwie kategorie: leki blokujące nadnercza (np. metyrapon, ketokonazol i mitotan) oraz leki neuromodulujące (np. walproinian sodu, kabergolina i tiazolidynodiony). Leki blokujące korę nadnerczy zmniejszają syntezę oraz wydzielanie kortyzolu z nadnerczy. Działają poprzez hamowanie enzymów nadnerczy lub aktywność adrenolityczną (obserwowaną przy zastosowaniu mitotanu). Leki neuromodulujące działają na poziomie przysadki mózgowej, hamując wydzielanie ACTH, jednak żaden z nich nie okazał się skuteczny w długotrwałym hamowaniu wydzielania ACTH w chorobie Cushinga.

Całkowitą obustronną adrenalektomię można zastosować u pacjentów, u których powtórne operacje przysadki są przeciwwskazane lub zakończyły się niepowodzeniem, a sama interwencja farmakologiczna nie może być stosowana do kontrolowania hiperkortyzolemii. Oczywiście wszyscy pacjenci po adrenalektomii wymagają dożywotniej suplementacji glikokortykosteroidów i mineralokortykoidów [57, 58, 77].

Radioterapię stosuje się jako ostatnią interwencję terapeutyczną, często w ciężkiej chorobie, w przypadku której operacja przezklinowa i interwencja medyczna nie zdołały opanować zespołu Cushinga. Radioterapia zmniejsza guzy stopniowo, a okres utajenia między radioterapią a kontrolą biochemiczną wynosi około 12-24 miesięcy [58, 78].

7.4. Guzy nieczynne hormonalnie przysadki

Opcje leczenia guzów nieczynnych hormonalnie przysadki obejmują aktywną ich kontrolę medyczną, przezklinową resekcję chirurgiczną i radioterapię. Chirurgia przezklinowa pozostaje interwencją terapeutyczną pierwszego rzutu w przypadku guzów nieczynnych hormonalnie przysadki, powodujących objawy efektu masy. W sumie od 80 do 90% pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym doświadcza poprawy wzroku. W przypadkach, gdy duże guzy nie naciskają na skrzyżowanie nerwów wzrokowych, można zastosować podejście wyczekujące oraz ścisły nadzór [46]. Strategia leczenia bezobjawowego incydentaloma przysadki jest różna. Podczas gdy niektóre badania sugerują podejście „obserwować i czekać” w przypadku wszystkich małych guzów, inne określają strategię leczenia w oparciu o wielkość incydentaloma: <5 mm średnicy nie wymagają nadzoru hormonalnego ani radiologicznego, >5 mm średnicy należy monitorować przez następne 2-5 lat w kierunku progresji wielkości incyden-

loma za pomocą MRI co 6-12 miesięcy. Jeśli guz nadal rośnie, obserwacja powinna być kontynuowana, a w zależności od wielkości guza i objawów, można zalecić zabieg.

Radioterapia nie jest zalecana jako podstawowa opcja leczenia. Jest zarezerwowana jako pooperacyjna terapia uzupełniająca, zwłaszcza u pacjentów z niecałkowitą resekcją chirurgiczną [62, 79].

7.5. Guzy tyreotropinowe

Leczeniem pierwszego rzutu w rzadkich guzach tyreotropinowych jest operacja przezklinowa, a następnie leczenie farmakologiczne (analogi somatostatyny lub agoniści dopaminy) lub radioterapia w przypadku oporności chirurgicznej [46].

8. Podsumowanie

Ostatnie dziesięć lat stanowi przełom w podejściu do etiopatogenezy, diagnostyki i leczenia PitNETs. Wykorzystanie linii komórkowych oraz ich czynników transkrypcyjnych w klasyfikacji zasługuje na uznanie, gdyż poszerza perspektywy podejścia do PitNETs i przyszłych postępów związanych z leczeniem PitNETs, które być może się obecnie dokonują.

Podziękowania

Pasja do medycyny, możliwości do rozwoju i wsparcie rodziców, rodziny i wszystkich bliskich mi osób, dzięki którym jestem napędzany do podejmowania kolejnych wyzwań, takich jak ta praca poświęcona guzom neuroendokrynym przysadki, zasługują na moje skromne podziękowania, których treść tejże publikacji niech będzie dowodem.

Literatura

1. Asa S.L., Mete O., Perry A., Osamura R.Y., *Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors*, Endocrine Pathology, 33, 2022, s. 6-26.
2. Trouillas J., Jaffrain-Rea M.L., Vasiljevic A., Raverot G., Roncaroli F., Villa Ch., *How to Classify Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)s in 2020*, Cancers, 12(2), 2020.
3. Daly A.F., Beckers A., *The Epidemiology of Pituitary Adenomas*, Endocrinology and Metabolism Clinics, 2020, s. 347-355.
4. Costello R.T., *Subclinical Adenoma of the Pituitary Gland*, The American Journal of Pathology, 12, 1936, s. 205-216.
5. Buurman H., Saeger W., *Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data*, European Journal of Endocrinology, 154, 2006, s. 753-758.
6. Molitch M.E., *Pituitary incidentalomas*, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 23, 2009, s. 667-675.
7. Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman H., Patil N., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J., *CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016*, Neuro Oncology, 21, 2019.
8. Fainstein Day P., Loto M.G., Glerean M., Russo Picasso M.F., Lovazzano S., Giunta D.H., *Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a health management organization in Buenos Aires, Argentina*, Archives of Endocrinology and Metabolism, 60, 2016, s. 554-561.
9. Gruppeta M., Mercieca C., Vassallo J., *Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta*, Pituitary, 16, 2013, s. 545-553.
10. Al-Dahmani K., Mohammad S., Imran F., Theriault Ch., Doucette S., Zwicker D., Yip Ch.E., Clarke D.B., Imran S.A., *Sellar masses: an epidemiological study from the*

department of medicine, Tawam Hospital in affiliation with, *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 43, 2016, s. 291-297.

11. Agustsson T.T., Baldvinsdottir T., Jonasson J.G., Olafsdottir E., Steinhorsdottir V., Sigurdsson G., Thorsson A.V., Carrol P.V., Korbonits M., Benediktsson R., *The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study*, *European Journal of Endocrinology*, 173, 2015, s. 655-664.
12. Raappana A., Koivukangas J., Ebeling T., Pirila T., *Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95, 2010, s. 4268-4275.
13. Tjörnstrand A., Gunnarsson K., Evert M., Holmberg E., Ragnarsson O., Rosen Th., Filipsson Nystrom H., *The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011*, *European Journal of Endocrinology*, 171, 2014, s. 519-526.
14. Lake M.G., Krook S.L., Cruz S.V., *Pituitary Adenomas: An Overview*, *American Family Physician*, 88, 2013, s. 319-327.
15. Spada A., Mantovani G., Lania A.G., Treppiedi D., Mangili F., Catalano R., Carosi G., Sala E., Peverelli E., *Pituitary Tumors: Genetic and Molecular Factors Underlying Pathogenesis and Clinical Behavior*, *Neuroendocrinology*, 112, 2022, s. 15-33.
16. Asa S.L., Mete O., Ezzat S., *Genomics and Epigenomics of Pituitary Tumors: What Do Pathologists Need to Know?*, *Endocrine Pathology*, 32, 2021, s. 3-16.
17. Ezzat S., Cheng S., Asa S.L., *Epigenetics of pituitary tumors: Pathogenetic and therapeutic implications*, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 469, 2018, s. 70-76.
18. Beckers A., Aaltonen L.A., Daly A.F., Karhu A., *Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene*, *Endocrine Reviews*, 34, 2013, s. 239-277.
19. Tahir A., Chahal H.S., Korbonits M., *Molecular genetics of the aip gene in familial pituitary tumorigenesis*, *Progress in Brain Research*, 182, 2010, s. 229-253.
20. Wermer P., *Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands*, *The American Journal of Medicine*, 16, 1954, s. 363-371.
21. Brennan P., *Breast cancer risk in MEN1 – a cancer genetics perspective*, *Clinical Endocrinology*, 82, Oxford 2015, s. 327-229.
22. DeLellis R.A., *Multiple endocrine neoplasia syndromes revisited. Clinical, morphologic and molecular features*, *Laboratory Investigation*, 72, 1995, 494-505.
23. Ezzat S., Asa S.L., *The multiple endocrine neoplasia syndromes*, [w:] *Functional Endocrine Pathology*, Blackwell Science, Kovacs K., Asa S.L. editors, Boston 1998, s. 952-966.
24. Scheithauer B.W., Laws E.R., Kovacs K., Horvath E., Randall R.V., Carney J.A., *Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type I syndrome*, *Seminars in Diagnostic Pathology*, 4, 1987, s. 205-211.
25. Agarwal S.K., Mateo C.M., Marx S.J., *Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94, 2009, s. 1826-1834.
26. Georgitsi M., *MEN-4 and other multiple endocrine neoplasias due to cyclin-dependent kinase inhibitors (p27(Kip1) and p18(INK4C)) mutations*, Best Practise and Research. *Clinical Endocrinology and Metabolism*, 24, 2010, s. 425-437.
27. Carney J.A., Gordon H., Carpenter P.C., Shenoy B.V., Go V.L., *The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity*, *Medicine*, Baltimore, 64, 1985 s. 270-283.
28. Yin Z., Williams-Simons L., Parlow A.F., Asa S., Kirschner L.S., *Pituitary-specific knockout of the Carney complex gene *prkar1a* leads to pituitary tumorigenesis*, *Molecular Endocrinology*, 22, 2008, s. 380-387.
29. Beckers A., Daly A.F., *The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas*, *European Journal of Endocrinology*, 157, 2007, s. 371-382.
30. Stiles C.E., Korbonits M., *Familial Isolated Pituitary Adenoma*, 2000.

31. Gill A.J., *Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia*, *Histopathology*, 72, 2018, s. 106-116.
32. Xekouki P., Stratakis C.A., *Succinate dehydrogenase (SDHx) mutations in pituitary tumors: could this be a new role for mitochondrial complex II and/or Krebs cycle defects?*, *Endocrine Related Cancer*, 19, 2012, s. C33-C40.
33. Bengtsson D., Joost P., Aravidis C., Askmalm Stenmark M., Backman A.S., Melin B., von Salome J., Zagoras Th., Gebre Medhin S., Burman P., *Corticotroph Pituitary Carcinoma in a Patient With Lynch Syndrome (LS) and Pituitary Tumors in a Nationwide LS Cohort*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102, 2017, s. 3928-3932.
34. Sahakitrungruang T., Srichomthong C., Pornkunwilai S., Amornfa J., Shuangshoti S., Kulawonganunchai S., Suphapeetiporn K., Shotelersuk V., *Germline and somatic DICER1 mutations in a pituitary blastoma causing infantile-onset Cushing's disease*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99, 2014, s. E1487-E1492.
35. Asa S.L., Kucharczyk W., Ezzat S., *Pituitary acromegaly: not one disease*, *Endocrine Related Cancer*, 24, 2017, s. C1-C4.
36. Sesta A., Cassarino M.F., Terreni M., Ambrogio A.G., Libera L., Bardelli D., Lasio G., Losa M., Pecori Giraldi F., *Ubiquitin-Specific Protease 8 Mutant Corticotrope Adenomas Present Unique Secretory and Molecular Features and Shed Light on the Role of Ubiquitylation on ACTH Processing*, *Neuroendocrinology*, 110, 2020, s. 119-129.
37. Ballmann C., Thiel A., Korah H.E., Reis A.C., Saeger W., Stepanow S., Kohrer K., Reifenberger G., KnobbeThomansen Ch.B., Knappe U.J., Scholl U.I., *USP8 Mutations in Pituitary Cushing Adenomas-Targeted Analysis by Next-Generation Sequencing*, *Journal of Endocrine Society*, 2, 2018, s. 266-278.
38. Hayashi K., Inoshita N., Kawaguchi K., *The USP8 mutational status may predict drug susceptibility in corticotroph adenomas of Cushing's disease*, *European Journal of Endocrinology*, 2015.
39. Cohen M., Persky R., Stegemann R., Hernandez Ramirez L.C., Zeltser D., Lodish M.B., Chen A., Keil M.F., Tatsi Ch., Faucz F.R., Buchner D.A., Stratakis C.A., Tiosano D., *Germline USP8 Mutation Associated With Pediatric Cushing Disease and Other Clinical Features: A New Syndrome*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104, 2019, s. 4676-4682.
40. Casar-Borota O., Boldt H.B., Engstrom B.E., *Corticotroph aggressive pituitary tumours and carcinomas frequently harbour ATRX mutations*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2020.
41. Guo F., Wang G., Wang F., Xu D., Liu X., *Identification of Novel Genes Involved in the Pathogenesis of an ACTH-Secreting Pituitary Carcinoma: A Case Report and Literature Review*, *Frontiers in Oncology*, 8, 2018, s. 510.
42. Vance M.L., *Diagnosis, management, and prognosis of pituitary tumors*, *Diagnosis and Management of Pituitary Tumors*, Humana Press, 2001, s. 165-172.
43. Snyder P.J., *Gonadotroph cell adenomas*, *The Pituitary*, Elsevier, Amsterdam 2011, s. 637-651.
44. Arafah B.M., Prunty D., Ybarra J., Hlavin M.L., Selman W.R., *The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas*, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85, 2000, s. 789-1793.
45. Monteiro M.L., Zambon B.K., Cunha L.P., *Predictive factors for the development of visual loss in patients with pituitary macroadenomas and for visual recovery after optic pathway decompression*, *The Canadian Journal of Ophthalmology*, 45, 2010, s. 404-408.
46. Banskota S., Adamson D.C., *Pituitary Adenomas: From Diagnosis to Therapeutics*, *Biomedicines*, 9, 2021, s. 494.

47. Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A., Abs R., Bonert V., Bronstein M.D., Brue T., Cappabianca P., Colao A., Fahlbusch R., *Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas*, Clinical Endocrinology, 65, Oxford 2006, s. 265-273.
48. Wong A., Eloy J.A., Couldwell W.T., Liu J.K., *Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges*, Journal of Clinical Neuroscience, 22, 2015, s. 1562-1567.
49. Schlechte J.A., *Prolactinoma*, New England Journal of Medicine, 349, 2003, s. 2035-2041.
50. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A., Wass J.A.H., *Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Method of Development of Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 96, 2011, s. 273-288.
51. Katznelson L., Laws E.R., Melmed S., Molitch M.E., Murad M.H., Utz A., Wass J.A.H., *Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 99, 2014, s. 3933-3951.
52. Giustina A., Chanson P., Bronstein M.D., Klibanski A., Lamberts S., Casanueva F.F., Trainer P., Ghigo E., Ho K., Melmed S., *A consensus on criteria for cure of acromegaly*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 95, 2010, s. 3141-3148.
53. Colao A., Grasso L.F.S., Giustina A., Melmed S., Chanson P., Pereira A.M., Pivonello R., *Acromegaly*, Nature Reviews Disease Primers, 5, 2019, s. 1-17.
54. Lavrentaki A., Paluzzi A., Wass J.A.H., Karavitaki N., *Epidemiology of acromegaly: Review of population studies*, Pituitary, 20, 2017, s. 4-9.
55. Attal P., Chanson P., *Screening of acromegaly in adults with obstructive sleep apnea: Is it worthwhile?*, Endocrine, 61, 2018, s. 4-6.
56. Miller R.E., Learned-Miller E.G., Trainer P., Paisley A., Blanz V., *Early diagnosis of acromegaly: Computers vs. clinicians*, Clinical Endocrinology, 75, Oxford 2011, s. 226-231.
57. Newell-Price J., Bertagna X., Grossman A.B., Nieman L.K., *Cushing's syndrome*, Lancet, 367, 2006, s. 1605-1617.
58. Pivonello R., De Martino M.C., De Leo M., Lombardi G., Colao A., *Cushing's Syndrome*, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 37, 2008, s. 135-149.
59. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M.O., Stewart P.M., Montori V.M., Edwards H., *The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 93, 2008, 1526-1540.
60. Arnaldi G., Angeli A., Atkinson A.B., Bertagna X., Cavagnini F., Chrousos G.P., Fava G.A., Findling J.W., Gaillard R.C., Grossman A.B., *Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 88, 2003, s. 5593-5602.
61. Freda P.U., Beckers A.M., Katznelson L., Molitch M.E., Montori V.M., Post K.D., Lee Vance M., *Pituitary incidentaloma: An endocrine society clinical practice guideline*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 96, 2011, s. 894-904.
62. Chanson P., Raverot G., Castinetti F., Cortet-Rudelli C., Galland F., Salenave S., Cazabat L., Foubert L., Bonneville J.F., Gaillard S., *Management of clinically non-functioning pituitary adenoma*, Annales D'endocrinologie, 76, Paris 2015, s. 239-247.
63. Beck-Peccoz P., Giavoli C., Lania A., *A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas*, Journal of Endocrinological Investigation, 42, 2019, s. 1401-1406.
64. Losa M., Fortunato M., Molteni L., Pereiti E., Mortini P., *Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: Biological and molecular features, diagnosis and therapy*, Minerva Endocrinologica, 33, 2008, 329-340.
65. Colao A., di Sarno A., Pivonello R., di Somma C., Lombardi G., *Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas*, Expert Opinion on Investigational Drugs, 11, 2002, s. 787-800.

66. Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A., *Advances in the treatment of prolactinomas*, *Endocrine Reviews*, 27, 2006, s. 485-534.
67. Molitch M.E., *Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review*, 317, *JAMA* 2017, s. 516-524.
68. Tang C., Sun R., Wen G., Zhong C., Yang J., Zhu J., Cong Z., Luo X., Ma C., *Bromocriptine and cabergoline induce cell death in prolactinoma cells via the ERK/EGFR1 and AKT/mTOR pathway respectively*, *Cell Death and Disease*, 10, 2019, s. 335.
69. Chanson P., Maiter D., *The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new*, *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 33, 2019, s. 101290.
70. Molitch M.E., Drummond J., Korbonits M., *Prolactinoma Management*, 2000.
71. Schlechte J.A., *Long-Term Management of Prolactinomas*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92, 2007, s. 2861-2865.
72. Colao A., Di Sarno A., Cappabianca P., Di Somma C., Pivonello R., Lombardi G., *Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy for Tumoral and Nontumoral Hyperprolactinemia*, *The New England Journal of Medicine*, 349, 2003, 2023-2033.
73. Wilson T.J., McKean E.L., Barkan A.L., Chandler W.F., Sullivan S.E., *Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: Remission and complications*, *Pituitary*, 16, 2013, s. 459-464.
74. Melmed S., *Acromegaly*, *The New England Journal of Medicine*, 355, 2006, 2558-2573.
75. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W., Murad M.H., Newell-Price J., Savage M.O., Tabarin A., *Treatment of cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100, 2015, s. 2807-2831.
76. Bertagna X., Guignat L., *Approach to the Cushing's Disease Patient With Persistent/Recurrent Hypercortisolism after Pituitary Surgery*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98, 2013, s. 1307-1318.
77. Molitch M.E., *Current approaches to the pharmacological management of Cushing's disease*, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 408, 2015, s. 185-189.
78. Starke R.M., Williams B.J., Vance M.L., Sheehan J.P., *Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushings disease: An evidence-based review*, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 17, 2010, s. 356-364.
79. Esposito D., Olsson D.S., Ragnarsson O., Buchfelder M., Skoglund T., Johannsson G., *Non-functioning pituitary adenomas: Indications for pituitary surgery and post-surgical management*, *Pituitary*, 22, 2019, s. 422-434.

Gruzołaki przysadki, guzy neuroendokryne przysadki – przegląd literatury

Streszczenie

WHO zaproponowała piątą zmianę nomenklatury gruzołaaków przysadki na guzy neuroendokryne przysadki, których klasyfikacja opiera się na liniach komórkowych i ich zasadniczych czynnikach transkrypcyjnych. Ogólnie średnia częstotliwość diagnozowania PitNETs obejmuje około 5,1 przypadków na 100 000 rocznie, chorobowość obejmuje od 76 do 116 przypadków na 100 000 mieszkańców. Większość nowych zdiagnozowanych przypadków to guzy prolaktynowe, stanowiące od 40 do 50% PitNETs i guzy nieczynne hormonalnie. Istnieje wiele zmian molekularnych, które predysponują do rozwoju guzów przysadki, sporadycznych PitNETs oraz zmian epigenetycznych w rozwoju PitNETs, które mogą reprezentować cechy możliwe do modyfikowania, aby zapobiegać rozwojowi owych coraz powszechniej występujących nowotworów. Mogą towarzyszyć zespołowi MEN-1, MEN-4, zespołowi Lynch, zespołowi rodzinnemu izolowanego gruzołaaka przysadki i innym. PitNETs objawiają się klinicznie na trzy sposoby: zespoły nadmiernego wydzielania lub niedoboru hormonów; neurologiczne objawy efektu masy rozszerzającego się gruzołu; lub jako przypadkowe odkrycie na obrazie radiologicznym wykonanym w związku z niepowiązanym problemem. Diagnostyka i leczenie są zróżnicowane dla danych typów PitNETs.

Słowa kluczowe: gruzołaki przysadki, PitNET, guzy neuroendokryne

Pituitary adenomas, neuroendocrine pituitary tumors – literature review

Abstract

The WHO has recommended the fifth change in the nomenclature of pituitary adenomas to neuroendocrine pituitary tumors, their classification is based on cell lines and their essential transcription factors. Generally, the average frequency of diagnosing PitNETs is approximately 5.1 cases per 100 000 per year, with a prevalence of 76 to 116 per 100 000 people. Most of the new diagnosed cases are prolactin tumours, accounting for 40 to 50% of PitNETs, and non-functioning tumours. There are many molecular changes that predispose to the development of pituitary tumors, sporadic PitNETs, and epigenetic changes in the development of PitNETs that may represent features that can be modified to prevent the development of these increasingly common cancers. They can accompany MEN-1, MEN-4, Lynch syndrome, familiar isolated pituitary adenoma and others. PitNETs manifest themselves clinically in three ways: hypersecretion or hormone deficiency syndromes; neurological manifestations of the mass effect of the expanding gland; or as an incidental finding on a radiograph taken for an unrelated problem. Diagnosis and treatment are different for each type of PitNETs.

Keywords: pituitary adenomas, PitNETs, neuroendocrine tumors

Urazowe uszkodzenie mózgu – objawy, diagnostyka, leczenie

1. Cel pracy

Praca ma na celu przybliżenie czytelnikom ważnego tematu, jakim jest urazowe uszkodzenie mózgu. Jest to problem, który dotyczy milionów osób na całym świecie, we wszystkich kategoriach wiekowych. Dlatego mamy nadzieję, że każdy czytający będzie w stanie wyciągnąć z naszej pracy wartościową dla siebie wiedzę.

2. Definicja

Zgodnie z CDC (ang. *center of disease control and prevention*) urazowe uszkodzenie mózgu jest spowodowane przez uderzenie, szarpnięcie głowy lub wpływającą na funkcję mózgu penetrację czaszki. Urazy mózgu można podzielić na otwarte lub zamknięte [1, 2].

3. Epidemiologia

Według CDC w 2014 roku na oddziały ratunkowe przyjęto 2,53 mln osób z urazowym uszkodzeniem mózgu. Odnotowano również 288 000 hospitalizacji oraz 56 800 śmierci. Dane te zawierają przypadki zarówno dorosłych, jak i dzieci. U osób powyżej 75. roku życia odnotowano najwięcej wizyt w oddziałach ratunkowych z powodu urazowego uszkodzenia mózgu (1682 na 100 000 osób). Kolejną najczęstszą grupą były dzieci w wieku 0-4 lat (16 618 na 100 000 osób), a ostatnią osoby w wieku 15-24 (1010 na 100 000 osób) [1].

3.1. Zgony

Według danych CDC z 2014 roku najczęstszymi przyczynami śmierci wywołanej przez urazowe uszkodzenia mózgu są: samookaleczenia (32,5%), upadki (28,1%) oraz wypadki samochodowe (18,7%). Trendy odnotowane od 2006 do 2014 roku w tych danych statystycznych sugerują wzrost udziału samookaleczeń i upadków jako przyczyn zgonów [1].

3.2. Urazowe uszkodzenie mózgu w sportach

Obecna literatura podaje, że urazowe uszkodzenia mózgu to 10-15% wszystkich urazów w sporcie. Sporty kolizyjne, a zwłaszcza football amerykański i piłka nożna kobiet, odnotowują największą ilość uszkodzeń mózgu [3].

¹ blazej.szycmzuk@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

² iwanmagdalenawnmk@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

³ izabella.ryg@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

⁴ tykwa.waldemar@icloud.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

3.3. Płeć

Z najnowszych raportów dotyczących płci z roku 2017 wynika, że urazowe uszkodzenia mózgu znacznie częściej występują u mężczyzn (73%) [4]. Z drugiej strony, urazy spowodowane sportem występują częściej u kobiet niż u płci przeciwnej, w stosunku 2 : 1 [3]. Wśród osób >65. r.ż. częstość występowania urazów mózgu jest taka sama dla kobiet i mężczyzn [5].

3.4. Długoterminowe powikłania

Urazowe uszkodzenia mózgu to wiodąca przyczyna niepełnosprawności wśród dzieci i młodych dorosłych w Stanach Zjednoczonych [5]. Najnowsza literatura wspomina, że ponad 1,1% populacji USA doznało urazowego uszkodzenia mózgu. Z tej populacji ponad 40% pacjentów ze średnimi lub zaawansowanymi uszkodzeniami będzie się znało z powikłaniami długoterminowymi [6].

4. Patofizjologia

Podczas urazów mózgu zachodzi wiele mechanizmów patofizjologicznych. Spowodowane są między innymi zaburzeniem funkcji komórek wywołanym działaniem bezpośredniej siły. Taka energia może spowodować każdy poziom ciężkości urazu. Siły obrotowe zakłócają działanie aksonów w istocie białej, co może prowadzić do ich rozproszonego uszkodzenia. Specjalna technika wykonywania rezonansu znana jako obrazowanie tensora dyfuzji pozwala na ocenę uszkodzeń w istocie białej [7]. Uszkodzenie aksonów powoduje lokalne puchnięcie, co spowalnia transmisję sygnałów. Urazowe uszkodzenie jest związane ze zmianami w mózgowym przepływie krwi. Taki stan powoduje początkowo spadek przepływu, następnie rozszerzenie naczyń krwionośnych uważane za wtórne do uwalniania tlenu azotu w tkance [3, 5, 8].

U tego samego pacjenta mogą wystąpić zarówno uszkodzenia ogniskowe, jak i rozproszone. Ogniskowe uszkodzenie może być skutkiem pośredniego lub bezpośredniego uderzenia. Ze względu na otoczenie mózgu przez płyn mózgowo-rdzeniowy, siła z bezpośredniego uderzenia powoduje przemieszczenie się mózgu na przeciwną stronę, przez co dochodzi do drugiego uderzenia. Ogniskowe uszkodzenie najczęściej jest powiązane z uszkodzeniem płata czołowego i skroniowego. Urazy tych rejonów są skorelowane z problemami funkcji wykonawczych i impulsywnością [3].

4.1. Uraz ogniskowy

Ten typ urazu może się wykształcić poprzez wiele różnych mechanizmów. Trzeba zrozumieć, że w przeciwieństwie do innych neurologicznych zaburzeń, uraz ten może wykazywać nieprzewidywalne objawy [7]. Przykładami patologii wewnątrzczaszkowych wynikających z uszkodzenia ogniskowego są: krwiak nadtwardówkowy, krwiak podtwardówkowy, krwotok podpajęczynówkowy (w przypadku pęknięcia izolowanego tętniaka) oraz krwotok dokomorowy [2, 7].

4.2. Uraz rozproszony

Uraz ten charakteryzuje się obecnością rozproszonego uszkodzenia aksonów. Uwidocznienie takich zmian w badaniu obrazowym ważonym dyfuzją wiąże się z pogorszeniem rokowania co do wyzdrowienia pacjenta [6].

5. Ocena na miejscu zdarzenia w przypadkach ostrych

W przypadku ostrego urazu mózgu, pacjent powinien zostać ustabilizowany tak szybko jak to możliwe. Tak samo jak w przypadku innych nagłych wypadków ocena dróg oddechowych, oddychania i krążenia jest pierwszym krokiem. Problemy z krążeniem, jak w przypadku zatrzymania akcji serca, mogą prowadzić do nieurazowego uszkodzenia mózgu spowodowanego niedotlenieniem [3].

Uzyskanie wstępnego wyniku w skali Glasgow (GCS) pomoże pokierować dalszym leczeniem. Ważne jest, aby często powtarzać GCS, ponieważ stan mentalny pacjenta może się pogorszyć w krótkim czasie, co wymaga szybkich interwencji, takich jak intuicja i przeniesienie na wyższy poziom opieki [3].

GCS służy do oceny urazowego uszkodzenia mózgu (ang. *Traumatic Brain Injury*, TBI) jako łagodnego, umiarkowanego lub ciężkiego [9]. Główną zaletą GCS jest jej prostota i przydatność jako standardowego pomiaru, który można wykorzystać do porównywania wyników [9]. Szacuje się, że spośród wszystkich stopni zaawansowania TBI około 75-85% jest sklasyfikowanych jako łagodne TBI (mTBI) z wynikiem GCS od 13 do 15 [10]. W umiarkowanym urazowym uszkodzeniu mózgu (GCS 9-13) pacjent jest ospały lub ośpiały, a w ciężkim TBI (GCS 3-8) pacjent jest w śpiączce, nie może otworzyć oczu ani wykonywać poleceń [11]. W dolnych zakresach wyniku GCS (3-9), związanych głównie z ciężkim TBI, istnieje bezpośredni liniowy związek ze złym wynikiem, w tym ciężką niepełnosprawnością neurologiczną, stanem wegetatywnym i śmiercią [11]. W tym miejscu należy wspomnieć o znacznie lepszej metodzie oceny wyżej wspomnianych stanów. Jest nią skala CRS-R (ang. *Coma Recovery Scale-Revised*), podstawowymi wskazaniem do jej stosowania są: ocena diagnostyczna, przewidywanie wyników leczenia, interdyscyplinarne planowanie leczenia oraz monitorowanie skuteczności terapii. Skala wybudzania ze śpiączki JFK (CRS) została opracowana w celu pełniejszego scharakteryzowania i monitorowania funkcjonowania pacjentów. Oryginalna wersja CRS składała się z sześciu podpunktów odnoszących się do procesów słuchowych, wzrokowych, motorycznych, oromotorycznych, komunikacji i pobudzenia. Modyfikacje w najnowszej skali obejmują dodanie nowych pozycji oraz połączenie pozycji, które okazały się statystycznie podobne pod względem ich zdolności do różnicowania stanu neurobehawioralnego pacjentów [12, 13].

Nasilenie TBI można również sklasyfikować na podstawie czasu trwania utraty świadomości (ang. *Loss of Consciousness*, LOC) i pourazowej amnezji (ang. *Posttraumatic Amnesia*, PTA), miar, które według doniesień mają lepszą korelację z wynikami pacjenta niż GCS [12]. MTBI definiuje się jako LOC trwający krócej niż 1 godzinę i PTA krócej niż 24 godziny, umiarkowany TBI jako LOC od 1 do 24 godzin lub PTA przez 1-7 dni, a ciężki TBI jako LOC trwający dłużej niż 24 godziny lub PTA przez ponad 1 tydzień [14].

Pośrednie i zaawansowane przypadki urazowych uszkodzeń mózgu mogą wymagać intubacji i mechanicznej wentylacji ze względu na ochronę dróg oddechowych. Wielu pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu prezentuje objawy urazu wielonarządowego. Ocena uszkodzenia mózgu powinna zawierać badanie neurologiczne, CT bez kontrastu, aby ocenić krwawienie, CT kręgosłupa szyjnego, w celu stwierdzenia ewentualnego złamania kręgów [3].

Kolejnym badaniem, na które należy zwrócić szczególną uwagę, jest CT głowy. Jest badaniem obrazowym wykonywanym w pierwszej kolejności, pozwalającym na

uwidocznienie zmian urazowych, które mogą wymagać interwencji chirurgicznej. Najczęstsze wewnątrzczaszkowe patologie to: złamanie czaszki z zagłębieniem, krwiak podtwardówkowy, krwiak nadtwardówkowy, krwotok podpajęczynówkowy i krwotok dokomorowy. W takim przypadku należy skonsultować się z neurochirurgiem, ponieważ u pacjentów może rozwinąć się zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, powodujące przepuklinę i śmierć [3].

W przypadkach, gdy wymagana jest dekompresja, wykonuje się kraniotomie, która polega na usunięciu fragmentu kości czaszki. Z kolei kraniektomia to operacja odbarczająca, w której płat kostny jest usuwany i pozostawiany do czasu ustąpienia obrzęku mózgu, po czym może zostać usunięty (wymiana kości nazywana jest plastyką czaszki). Pacjenci, którym wymieniano płat kostny, powinni nosić dopasowany hełm, gdy są w pozycji pionowej lub poza łóżkiem [3].

Podczas wykonywania zabiegu chirurdzy mogą umieścić urządzenie mierzące ciśnienie śródczaszkowe. Przykładowo może zostać założony dren pozakomorowy lub cewnik śródmiaższowy, które pozwalają na monitorowanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego w czasie rzeczywistym. Oddział neurointensywnej terapii często stosuje dodatkowe działania, gdy ciśnienie śródczaszkowe podnosi się do 20-22 mmHg (norma ciśnienia śródczaszkowego to 10-15 mmHg). Praktyczne wskazania w takich sytuacjach to: zmiana wysokości łóżka, drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego, płyny hiperosmolarne, takie jak mannitol lub hipertoniczna sól fizjologiczna (3%), hiperwentylacja, śpiączka barbituranowa lub powrót na salę operacyjną w celu dalszej dekompresji [3].

Inne pomiary, takie jak ciśnienie perfuzji mózgowej i dotlenienie mózgu są ważne w ostrej fazie hospitalizacji. Elektroencefalografia może zostać wykonana, aby ocenić możliwość występowania ataków padaczki wskutek urazu [3].

Należy wspomnieć, że nie wszyscy pacjenci z urazowym uszkodzeniem mózgu wymagają wykonania zaawansowanych badań obrazowych lub hospitalizacji. Pośrednie stany urazowego uszkodzenia mózgu (Glasgow 13-15) oraz wstrząsy mózgu składają się na znaczną większość wszystkich urazowych uszkodzeń mózgu (80-90%) [15].

5.1. Pourazowa amnezja

Pourazowa amnezja jest momentem pomiędzy zdarzeniem, które doprowadziło do urazowego uszkodzenia mózgu a powrotem pamięci. Pacjenci z pourazową amnezją prowadzą rozmowę, ale wkrótce potem nie są w stanie przypomnieć sobie jej szczegółów. Występowanie utraty pamięci jest najczęściej wykorzystywaną miarą do określenia ciężkości urazu i rokowania. Pourazowa amnezja jest określana jako wsteczna lub postępująca. Wsteczna oznacza brak możliwości przywołania wspomnień. Postępująca amnezja to brak możliwości tworzenia nowych wspomnień. Pacjenci z urazowym uszkodzeniem mózgu mają mniejsze prawdopodobieństwo poważnego upośledzenia, jeżeli amnezja pourazowa trwa krócej niż 2 miesiące. Niestety powrót do zdrowia jest mało prawdopodobny, jeżeli amnezja trwa ponad 3 miesiące [7].

Dostępnych jest kilka zatwierdzonych narzędzi do oceny zdrowienia pacjentów po epizodach amnezji. Te sprawdzone narzędzia obejmują test na orientację i amnezję Galveston oraz test na orientację i amnezję u dzieci [2, 3, 16, 17].

6. Pourazowa padaczka

Pourazowa padaczka to możliwe powikłanie urazowego uszkodzenia mózgu. Napady ogniskowe występujące późno są najczęstszymi padaczkami w populacji pourazowej [5, 18]. Więcej niż 80% pacjentów z urazem mózgu będzie zmagало się z padaczką po 2 latach od jego uszkodzenia. Obecnie nie ma badań, które sugerowałyby, że przedłużona profilaktyka lekami przeciwpileptycznymi zapobiegnie późnym napadom [5]. Jednak są dowody na to, że dawka nasycająca, a następnie siedmiodniowa terapia przeciwpileptykami, zaraz po urazie, może zapobiec wczesnym napadom. Zgodnie z zaleceniami neurochirurgii pacjenci, u których udokumentowano wczesną aktywność napadów padaczkowych, często kontynuują terapię antyepileptykami dłużej niż 7 dni [3].

7. Pourazowe zaburzenia neuroendokrynne

Przysadka mózgowa to część mózgu szczególnie wrażliwa na urazy. Mechanizmy obejmują mechaniczne uszkodzenia z powodu umiejscowienia siodła tureckiego oraz przerwanie kruchego zaopatrzenia naczyniowego i ogólnoustrojową reakcję na stres [6].

Neuroendokrynne nieprawidłowości są bardzo rzadkie w pośrednich urazach mózgu, natomiast niedoczynność przysadki po ciężkim urazie ma częstość występowania około 50-80%. W ostrej fazie pourazowej hiperprolaktynemia była najczęściej zgłaszanym powikłaniem, druga w częstości była moczołka prosta, a następnie: zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH), niedobór ludzkiego hormonu wzrostu (HGH) i niedobór hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). Rozwiązanie tych problemów może pomóc zarówno w regeneracji poznawczej, jak i fizycznej [3].

Wobec braku podejrzenia klinicznego aktualne wytyczne nie sugerują rutynowego monitorowania GH, ACTH, tyreotropiny i osi gonad w ostrej fazie. Ocena tych hormonów może być pomocna u pacjentów z DOC (zaburzenia świadomości, ang. *disorders of consciousness*), ponieważ uleczalne zaburzenia neuroendokrynne mogą utrudniać pojawianie się świadomości [3, 6].

8. Leczenie pierwszego rzutu pobudzonego pacjenta: interwencje behawioralne

Z powodu upośledzenia funkcji poznawczych, pacjenci z urazem mózgu często mają trudności z komunikacją. Z tego względu należy rozważyć możliwe powody niespokojnego zachowywania pacjenta. Mogą one obejmować: infekcję dróg moczowych, infekcję dróg oddechowych, zaparcia, zatrzymanie moczu, ból i odwodnienie. Rozsądne jest rozważenie podstawowego badania w kierunku infekcji, w tym analizy moczu, panelu metabolicznego i pełnej morfologii krwi w celu oceny elektrolitów i markerów stanu zapalnego. Czasami pacjenci doświadczają wodogłowa pourazowego [2].

Po wykluczeniu lub leczeniu medycznych przyczyn pobudzenia, interwencje nefarmakologiczne są uważane za pierwszą linię postępowania behawioralnego. Zapewnienie środowiska o niskiej stymulacji jest często kluczem do opanowania niespokojnej osoby. Należy się upewnić, że pacjent jest chroniony przed zranieniem siebie i innych osób. Jeśli to możliwe należy tolerować zachowania pacjenta, ponieważ fizyczne krępowanie chorej osoby często prowadzi do większego niepokoju i pobudzenia. Dbanie o stały zespół pracowników ochrony zdrowia jest ważne, aby pacjent mógł codziennie widzieć znajome twarze [2].

9. Napadowa nadaktywność współczulna („burza”)

Po urazie mózgu u pacjentów może wystąpić napadowa nadaktywność układu współczulnego. Teorią leżącą u podstaw tego procesu jest stan hiperadrenergiczny prowadzący do pobudzenia pourazowego. Cechy „burzy” są widoczne w wielu typach nabytych urazów mózgu, w tym urazowych, anoksycznych oraz w udarach [15, 16]. „Burza” występuje u 15-33% pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu, typowo przebiega po 24 godzinach lub paru tygodniach po urazie. Objawy to tachykardia, hipertermia, dystonia, obfite pocenie się, nadciśnienie, rozszerzenie źrenic, tachypnoe. Napadową nadaktywność współczulną należy różnicować ze złośliwym zespołem neuroleptycznym, zespołem serotoninowym i posocznicą. Leczenie farmakologiczne obejmuje: propranolol, klonidyny, bromokryptyne, gabapentyne [19, 20].

10. Spastyczność

Spastyczność definiuje się jako zależny od prędkości, mimowolny opór wobec biernego rozciągania mięśnia. Jest to znane powikłanie umiarkowanych, jak i ciężkich urazów mózgu. Mechanizm ten przypisuje się urazom ośrodkowym, które powodują utratę sygnałów hamujących, upośledzając normalny odruch rozciągania. Rezultatem jest bolesny wzrost napięcia mięśniowego oraz upośledzone funkcje motoryczne i zakres ruchu [3].

Leczenie spastyczności wymaga podejścia multimodalnego. Początkowe zarządzanie obejmuje ćwiczenia w zakresie ruchu, rozciąganie i usztywnianie. Inne opcje obejmują leki doustne, zastrzyki miejscowe i dooponowe umieszczenie pompy baklofenowej. Również ogniskowe iniekcje toksyny botulinowej lub fenolu mogą być wykonywane na wybrane obszary, w zależności od celów funkcjonalnych [3].

11. Niedożywienie

Pacjenci z urazowym uszkodzeniem mózgu, szczególnie ci z ciężkimi przypadkami, mają zwiększone zapotrzebowanie kaloryczne. Te zmiany metaboliczne są przypisywane stanowi zapalnemu. Chociaż uraz mózgu wiąże się ze wzrostem wydatku energetycznego o 75-200%, stosowanie środków uspokajających i obecność zaburzeń świadomości (ang. *disorders of consciousness*, DOC) zmniejszają metabolizm. Ponieważ wielu hospitalizowanych pacjentów nie jest w stanie przyjmować pokarmów doustnych, ważne jest jak najszybsze rozpoczęcie żywienia dojelitowego z naciskiem na dostarczanie diety wysokobiałkowej (2-2,5 g/kg/d). Istnieją dowody sugerujące, że wczesne karmienie (w ciągu 48 godzin) może zmniejszyć powikłania neuroendokrynne [3].

12. Wstrząs mózgu

Piąta edycja „Standardized Concussion Assessment Tool” z 2017 roku została zatwierdzona dla pacjentów w wieku 13 lat i starszych. To narzędzie jest kompleksową oceną i obejmuje pytania orientacyjne, GCS, *screening* neurologiczny, test kręgosłupa szyjnego, podstawowe badania sprawdzające funkcje poznawcze, test równowagi i kontrolną listę objawów [21].

Podczas badania pacjenta po wstrząsie należy zwrócić szczególną uwagę na utratę przytomności trwającą dłużej niż 30 sekund, amnezję pourazową trwającą dłużej niż 30 minut, aktywność napadową, wymioty, silny ból głowy, ogniskowe zmiany neurologiczne oraz ograniczony lub bolesny zakres ruchu szyi [21].

Zdecydowana większość pacjentów po wstrząsie wyzdrowieje w ciągu 1 do 2 tygodni. Aktualna literatura sugeruje, że do 15% pacjentów doświadcza uporczywych objawów po wstrząśnięciu mózgu. Należy jednak pamiętać, że termin „zespół po wstrząśnięciu mózgu” jest zazwyczaj zarezerwowany dla pacjentów z licznymi dolegliwościami, które utrzymują się przez wiele miesięcy lub lat po urazie [22]. Chociaż mechanizm rozwoju zespołu po wstrząśnięciu mózgu nie jest dobrze poznany, prawdopodobnie pewną rolę odgrywa kilka czynników, w tym społeczne, biologiczne i psychologiczne. Powiązanie objawów bezpośrednio ze wstrząśnięciem może być trudne, ponieważ mogą powszechnie towarzyszyć populacji ogólnej. Najczęstszym objawem jest ból głowy, inne obejmują zaburzenia snu, funkcji poznawczych, układu przedsionkowego, widzenia/przestrzenności, drażliwość i chwiejność emocjonalną [21, 23].

Podczas omawiania wstrząsu mózgu należy wspomnieć o fakcie, że TBI jest częstą przyczyną urazowego rozlanego uszkodzenia aksonów (ang. *diffuse axonal injury*, DAI). Znaczenie identyfikacji klinicznych czynników prognostycznych DAI w urazowym uszkodzeniu mózgu (TBI) jest powszechnie uznawane za bardzo ważne [24].

Uraz głowy definiuje się jako wstrząśnięcie mózgu, gdy LOC po urazie głowy trwa krócej niż 6 godzin, ale jako DAI, gdy LOC trwa 6 godzin lub dłużej [25-27]. Należy mieć na uwadze, że istnieje niewiele dowodów potwierdzających skuteczność 6-godzinnego kryterium LOC w rozróżnianiu wstrząsu mózgu od DAI, co potwierdza fakt uszkodzeń aksonów wykrytych u pacjentów ze wstrząsem mózgu [28-34]. Słynne badanie Blumberga donosiło o wykryciu DAI podczas sekcji zwłok w mózgu pięciu pacjentów ze wstrząsem mózgu, którzy zmarli z innych przyczyn [35]. Zmiany DAI wykryto w konwencjonalnych skanach MRI mózgu u 12,5-30% pacjentów z łagodnym TBI. Ponadto dokładne oszacowanie czasu trwania LOC może być trudne w praktyce klinicznej, ponieważ pacjenci z ciężkim uszkodzeniem mózgu często wymagają sedacji lub intubacji.

13. Zaburzenia świadomości

Świadomość na potrzeby tego artykułu jest definiowana jako najwyższy poziom przytomności wstępującego układu aktywującego korę mózgową. Termin DOC opisuje stan przedłużonej zmienionej świadomości, który dzieli się na śpiączkę, stan wegetatywny (ang. *vegetative state*, VS) i stan minimalnej świadomości (ang. *minimally conscious state*, MCS) w zależności od obecności pobudzenia oraz świadomości siebie i otoczenia [36].

Śpiączka to stan bez oznak pobudzenia i świadomości, który trwa kilka tygodni. Może ewoluować do stanu VS lub stanu minimalnej świadomości (MCS) w ciągu 2-4 tygodni. W EEG brak cyklu otwierania oczu ani cyklu snu i czuwania [36].

Stan wegetatywny odzwierciedla dysocjację między czuwaniem a świadomością. W VS cykle snu i czuwania są widoczne w EEG. Pacjenci mogą budzić się pod wpływem bodźców zewnętrznych, co objawia się sporadycznym otwieraniem oczu, ale nie wykazują oznak percepcji ani celowego ruchu. Pacjenci w VS mogą wykazywać stereotypowe ruchy gestykulacyjne, takie jak ziewanie, zucie, płacz, uśmiechanie się i jęczenie, ale nie wskazują one na obecność świadomości [37].

Stan minimalnej świadomości charakteryzuje się poważnym jej upośledzeniem z objawami czuwania. Świadomość odnosi się do zdolności jednostki do reagowania zarówno na bodźce zewnętrzne, jak i wewnętrzne. Tacy pacjenci mogą wykazywać nie-

spójne, ale powtarzalne wykonywanie poleceń, nierefleksyjne ruchy, manipulacje przedmiotami, lokalizację bólu, poszukiwanie wzrokowe, werbalizację, warunkową reakcję afektywną i tak dalej [3].

Uważa się, że osoba wyszła z MCS, gdy wykonuje funkcjonalne użycie przedmiotu (np. podniesienie kubka do ust) lub funkcjonalną komunikację interaktywną (np. trafne odpowiedzi na pytania „tak” lub „nie”) [37].

Jednym z głównych wyzwań w neurologii, często pociągającym za sobą poważne konsekwencje etyczne, jest wiarygodna kliniczna identyfikacja świadomości przy łóżku pacjenta z ciężkim uszkodzeniem mózgu [38, 39]. Funkcjonalne neuroobrazowanie może pomóc w wykryciu resztkowych funkcji poznawczych i świadomości u niektórych pacjentów, którzy wydają się całkowicie nie reagować przy łóżku [40], wskazując na tak zwany stan dysocjacji poznawczo-ruchowej. To podejście ma jednak ograniczoną wykonalność w warunkach neurointensywnej opieki. W konsekwencji ocena reakcji ruchowych/werbalnych/wzrokowych na bodźce zewnętrzne pozostaje aktualnym standardem w praktyce klinicznej [41].

13.1. Ocena i diagnoza

Ocena przyłóżkowa może pomóc w zdiagnozowaniu poziomu świadomości pacjenta, jednak te subiektywne oceny muszą być uzupełnione oceną obiektywną, ponieważ obserwowane reakcje są często subtelne. Jedno z badań wykazało, że 41% pacjentów, u których zdiagnozowano VS na podstawie konsensusu klinicznego, faktycznie znajdowało się w MCS po wystandaryzowanej ocenie behawioralnej [42].

Klinicyści powinni pamiętać, że poziom świadomości może ulegać wahaniom podczas zdrowienia i może prowadzić do niespójnych zachowań. Z tego powodu oceny obiektywne powinny być przeprowadzane wielokrotnie różnymi trybami przez wielu egzaminatorów o różnych porach dnia w optymalnych warunkach środowiskowych [3].

Oceny behawioralne są uważane za „złoty standard” określania obecności i poziomu świadomości. Specjaliści używają Zrewidowanej Skali Uzdrawienia ze Śpiączki i/lub Zindywidualizowanej Ilościowej Oceny Zachowania, które są wszechstronnymi skalami przydatnymi w wykrywaniu subtelnej obecności lub zmian w świadomości [3].

Oceny niebehawioralne przeprowadza się przy użyciu różnych narzędzi diagnostycznych, takich jak pupilometria, elektromiografia powierzchniowa, funkcjonalny rezonans magnetyczny i przezczaszkowa stymulacja magnetyczna połączona z EEG w celu wykrycia świadomości, która nie jest oczywista behawioralnie. Należy zauważyć, że istnieje wysoki odsetek wyników fałszywie ujemnych w przypadku ocen niebehawioralnych. Negatywne odpowiedzi nie powinny być wykorzystywane do wykluczenia możliwej obecności świadomości [3].

13.2. Leczenie

Obecnie badane są stosowane metody terapii energetycznej, takie jak przezczaszkowa stymulacja prądem stałym, powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna, głęboka stymulacja mózgu i stymulacja prawego nerwu pośrodkowego, w celu zapewnienia dokładnej oceny diagnostycznej, prognozowania i późniejszego postępowania. Nowe wytyczne Amerykańskiej Akademii Neurologii zalecają, aby klinicyści kierowali pacjentów DOC do multidyscyplinarnych zespołów rehabilitacyjnych, w których pacjenci będą leczeni [22].

13.3. Rokowanie i skutki zaburzeń świadomości

Ogólnie rzecz biorąc, pacjenci z MCS mają korzystniejsze rokowanie niż pacjenci z VS [43]. W grupie VS przyczyna traumatyczna wiąże się z lepszym rokowaniem niż przyczyna nieurazowa [44].

Ostatnie badania pokazują, że długoterminowa rekonwalescencja jest możliwa po upływie 1 roku od urazu. Jedno z badań wykazało, że około 20% pacjentów z urazowym VS przyjętych do kompleksowego programu rehabilitacji szpitalnej było funkcjonalnie niezależnych i zdolnych do powrotu do pracy po 1, 2 lub 5 latach [45]. W innym badaniu odnotowano, że 88-100% osób, które odzyskały zdolność wykonywania poleceń w ciągu 28 dni po urazie i 50-75% pacjentów, którzy tego nie odzyskali, było niezależnych w zakresie funkcji poznawczych, mobilności i niezależności funkcjonalnej w ciągu 10 lat [46]. Odkrycia te sugerują, że osoby z DOC mogą nadal czerpać korzyści z ciągłego monitorowania funkcjonalnego i planów opieki przez lata po urazie.

14. Podsumowanie

Urazowe uszkodzenie mózgu jest powszechnym schorzeniem. Fakt ten podkreśla potrzebę zwiększonej świadomości o unikalnych cechach tej populacji, w różnych specjalnościach medycznych. Pacjenci z uszkodzeniami mózgu są często źle rozumiani i błędnie diagnozowani, szczególnie w populacji DOC, w której może odgrywać rolę kilka czynników zakłócających. Chociaż specjaliści od urazów mózgu są ważni w rozwiązywaniu powikłań, interdyscyplinarne podejście jest niezbędne dla sukcesu pacjentów, biorąc pod uwagę medyczne, chirurgiczne i psychologiczne skutki tej diagnozy.

Literatura

1. *Surveillance Report of Traumatic Brain Injury-related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths*. In: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services.
2. Cifu D., *Traumatic brain injury*. Cifu D.X.Braddom's physical medicine & rehabilitation, Elsevier, Inc. Philadelphia, 2016, s. 964, 974, 979-80, 984-8.
3. Martinez-Barbera J.P., *Molecular and cellular pathogenesis of adamantinomatous 3*, Eapen B., Cifu D., *Rehabilitation after traumatic brain injury*, 2018, Elsevier Inc. St. Louis (MO).
4. National database, *2017 profile of people within the traumatic brain injury model systems*, Traumatic brain injury model systems National Data and Statistical Center. Center.
5. Cuccurullo S.J., *Traumatic brain injury*, Cuccurullo S.J., *Physical medicine and rehabilitation board review*, demosMedical, New York 2010, s. 49-50, 51-3, 90-1.
6. Oberholzer M., Muri R., *Neurorehabilitation of traumatic brain injury (TBI): a clinical review*, Med. Sci., 7, 2019, s. 1-17.
7. Zasler N.D., Katz D.I., Zafonte R.D., *Brain injury medicine*, 2nd edition, Demos Medical Publishing, LLC, New York 2013.
8. Dixon K., *Pathophysiology of traumatic brain injury*, Phys Med. Rehabil Clin N Am, 28, 2017, s. 215-225.
9. Teasdale G., Jennett B., *Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale*, Lancet, 1974, s. 81-84.
10. CDC., *Report to Congress on mild traumatic brain injury in the United States: steps to prevent a serious public health problem*, National Center for Injury Prevention and Control, Atlanta 2003.
11. Hukkelhoven C.W., Rampen A.J., Maas A.I., *Some prognostic models for traumatic brain injury were not valid*, J Clin Epidemiol., 2006.

12. Bodien Y.G., Chatelle C., Giacino J.T., *CRS-R COMA RECOVERY SCALE-REVISED Administration and Scoring Guidelines*, Spaulding, 2004.
13. Kalmar K., Giacino J.T., *The JFK coma recovery scale – revised*, *Neuropsychological Rehabilitation*, 15(3-4), 2005, s. 454-460.
14. Forde C.T., Karri S.K., Young A.M., *Predictive markers in traumatic brain injury: opportunities for a serum biosignature*, *Br J Neurosurg.*, 28, 2014, s. 8-15.
15. Magee D.J., Chapter 2, head and face, *Orthopedic physical assessment*, Elsevier Saunders St Louis (MO), 2014, s. 84-147.
16. Levin H.S., O'Donnell V.M., Grossman R.G., *The Galveston Orientation and Amnesia Test: a practical scale to assess cognition after head injury*, *J Nerv Ment Dis*, 167, 1979, s. 675-684.
17. Novack T., Dowler R., Bush B., *Validity of the orientation log relative to the Galveston Orientation and Amnesia Test*, *J Head Trauma Rehabil*, 15, 2000, s. 957-961.
18. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology*, 2005-2009, *Epilepsia*, 51, 2010, s. 676-685.
19. Compton E., *Paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome following traumatic brain injury*, *Nurs Clin North Am*, 53, 2018, s. 457-467.
20. Kapoor D., Singla D., Singh J., *Paroxysmal autonomic instability with dystonia (PAID) syndrome following cardiac arrest*, *Singapore Med J*, 55, 2014, s. 123-125.
21. McCrea M.A., Nelson L.D., Guskiewicz K., *Diagnosis and management of acute concussion*, *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 28, 2017, s. 271-286.
22. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D., *Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness*, *Neurology*, 91, 2018, s. 450-460.
23. Tapia R.N., Eapen B.C., *Rehabilitation of persistent symptoms after concussion*, *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 28, 2017, s. 287-299.
24. Povlishock J.T., Christman C.W., *The pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and humans: A review of current thoughts*, *J. Neurotrauma*, 12, 1995, s. 555-564.
25. Gennarelli T.A., *Cerebral concussion and diffuse brain injuries*, 3rd ed. Williams & Wilkins, Maryland, Baltimore 1987, s. 137-158.
26. Jang S.H., *Traumatic axonal injury in mild traumatic brain injury*, [w:] *Traumatic Brain Injury*, Gorbunoy N. (red.), 1st ed. In Tech, UK, London 2018, s. 137-154.
27. Hill C.S., Coleman M.P., Menon D.K., *Traumatic axonal injury: Mechanisms and translational opportunities*, *Trends Neurosci*, 2016.
28. Mittl R.L., Grossman R.I., Hiehle J.F., Hurst R.W., Kauder D.R., Gennarelli T.A., Alburger G.W., *Prevalence of MR evidence of diffuse axonal injury in patients with mild head injury and normal head CT findings*, *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 1994.
29. Topal N.B., Hakyemez B., Erdogan C., Bulut M., Koksall O., Akkose S., Dogan S., Parlak M., Ozguc H., Korfali E., *MR imaging in the detection of diffuse axonal injury with mild traumatic brain injury*, *Neurol.*, 2008.
30. Gennarelli T.A., Thibault L.E., Adams J.H., Graham D.I., Thompson C.J., Marcincin R.P., *Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate*, *Ann. Neurol.*, 1982.
31. Shenton M.E., Hamoda H.M., Schneiderman J.S., Bouix S., Pasternak O., Rathil Y., Vu M.A., Purohit M.P., Helmer K., Koerte I., *A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury*, *Brain Imaging Behav.*, 2012.
32. D'Souza M.M., Trivedi R., Singh K., Grover H., Choudhury A., Kaur P., Kumar P., Tripathi R.P., *Traumatic brain injury and the post-concussion syndrome: A diffusion tensor tractography study*, *Indian J. Radiol Imaging*, 2015.
33. Lee S.J., Bae C.H., Seo J.P., Jang S.H., *Diagnosis of Tinnitus Due to Auditory Radiation Injury Following Whiplash Injury: A Case Study*, *Diagnostics (Basel)*, 2019.

34. Jang S.H., Lee H.D., *Diagnostic Approach to Traumatic Axonal Injury of the Spinothalamic Tract in Individual Patients with Mild Traumatic Brain Injury*, Diagnostics (Basel), 2019.
35. Blumbergs P.C., Scott G., Manavis J., Wainwright H., Simpson D.A., McLean A.J., *Staining of amyloid precursor protein to study axonal damage in mild head injury*, Lancet, 1994.
36. Eapen B.C., Georgekutty J., Subbarao B., *Disorders of consciousness*, Phys Med Rehabil Clin N Am, 28, 2017, s. 245-258.
37. Giacino J.T., Fins J.J., Laureys S., *Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science*, Nat Rev Neurol, 10, 2014, s. 99-114.
38. Rohaut B., Claassen J., *Decision making in perceived devastating brain injury: a call to explore the impact of cognitive biases*, Br J Anaesth, 2018.
39. Turgeon A.F., Dorrance K., Archambault P., Lauzier F., Lamontagne F., Zarychanski R., *Factors influencing decisions by critical care physicians to withdraw life-sustaining treatments in critically ill adult patients with severe traumatic brain injury*, CMAJ, 2018.
40. Schiff ND., *Cognitive motor dissociation following severe brain injuries*, JAMA Neurol.
41. Giacino J.T., Katz DI., Schiff ND., Whyte J., Ashman E.J., Ashwal S., *Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the guideline development, dissemination, and implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology*, The American Congress of Rehabilitation Medicine, National Institute on Disability, 2018.
42. Schnakers C., Vanhaudenhuyse A., Giacino J., *Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment*, BMC Neurol, 9, 2009, s. 35.
43. Giacino J.T., *The vegetative and minimally conscious states: consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis*, NeuroRehabilitation, 19, 2004, s. 293-298.
44. The Multi-Society Task Force on PVS, *Medical aspects of the persistent vegetative state*, N Engl J Med., 330, 1994, s. 1499-1508.
45. Nakase-Richardson R., Whyte J., Giacino J.T., *Longitudinal outcome of patients with disordered consciousness in the NIDRR TBI model systems programs*, J Neurotrauma, 29, 2012, s. 59-65.
46. Hammond F.M., Giacino J.T., Richardson R.N., *Disorders of consciousness due to traumatic brain injury: functional status ten years post-injury*, J Neurotrauma, 36, 2019, s. 1136-1146.

Urazowe uszkodzenie mózgu – objawy, diagnostyka, leczenie

Streszczenie

W tym artykule omówione są podstawowe informacje obejmujące temat urazowych uszkodzeń mózgu. Poruszony jest temat epidemiologii w zakresie zgonów, sportu, płci i długoterminowych powikłań. Omawiane są aspekty patofizjologii, przypadki ostre w aspekcie oceny na miejscu zdarzenia oraz po urazowej amnezji. Podkreślone są tematy powikłań w zakresie padaczki i zaburzeń neuroendokrynych. Ponadto opisane są aspekty nadaktywności współczulnej, spastyczności, niedożywienia, szeroka tematyka wstrząśnięć mózgu, jak i zaburzeń świadomości. Do utworzenia tego artykułu korzystano z portali PubMed, Google Scholar.

Słowa kluczowe: urazy mózgu, objawy, leczenie

Traumatic brain injury – symptoms, diagnosis, treatment

Abstract

This article covers the basics of traumatic brain injury. The topic of epidemiology in terms of deaths, sports, gender and long-term complications is addressed. Aspects of pathophysiology, acute cases in terms of assessment at the scene and after traumatic amnesia are discussed. The topics of epilepsy complications and neuroendocrine disorders are emphasized. In addition, aspects of sympathetic hyperactivity, spasticity, malnutrition, a wide range of concussions and disorders of consciousness are described. PubMed, Google Scholar were used as databases to create this article.

Keywords: brain injuries, symptoms, treatment

Stymulacja rdzenia kręgowego (*Spinal Cord Stimulation, SCS*) – przegląd aktualnej wiedzy

1. Wprowadzenie

Międzynarodowe Towarzystwo Neuromodulacji (ang. *The International Neuromodulation Society*) definiuje neuromodulację jako *zmianę aktywności nerwów poprzez ukierunkowane dostarczanie bodźca, takiego jak stymulacja elektryczna lub środek chemiczny, do określonych stref neurologicznych* [1]. Ta forma leczenia, pod postacią głębokiej stymulacji mózgu, może być stosowana w wielu różnych jednostkach chorobowych, do których należą: choroba Parkinsona, dystonia, padaczka, a także w zaburzeniach psychiatrycznych, takich jak: depresja, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne i wiele innych. W tym badaniu omówione zostanie najczęstsze zastosowanie neuromodulacji, czyli stymulacja rdzenia kręgowego w leczeniu bólu przewlekłego [2], który przez Międzynarodowe Towarzystwo Nauki o Bólu (ang. *International Association for the Study of Pain, IASP*) definiowany jest jako nieprzyjemne doznanie czuciowe i emocjonalne związane z faktycznym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek lub jakiegokolwiek ból trwający dłużej niż trzy miesiące [3, 4]. Łatwo zbagatelizować znaczenie leczenia bólu przewlekłego w codziennym życiu pacjentów. W przeciwieństwie do bólu ostrego (który stanowi dynamiczny proces psychofizjologiczny, występujący zwykle w odpowiedzi na uraz tkanek, po którym następuje proces zapalny), ból przewlekły staje się stałym obciążeniem upośledzającym funkcjonowanie chorego. Konsekwencje bólu przewlekłego obejmują zarówno czynniki fizjologiczne, jak i społeczne. Zaliczamy do nich: depresję, problemy ze snem oraz wzmożone napięcie emocjonalne (które nieuchronnie prowadzi do wycofania społecznego i izolacji chorego). Przewlekły ból, wpływając na relacje międzyludzkie oraz samoocenę, wiąże się z wyższymi wskaźnikami samobójstw i zwiększonym ryzykiem nadużywania substancji psychoaktywnych, co w połączeniu z innymi czynnikami wpływa na obniżenie spodziewanej długości życia chorej osoby. Na ból przewlekły składają się trzy rodzaje bólu w zależności od jego przyczyny. Ból nocyceptywny, związany z tkanką lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek, obejmuje zapalenie stawów oraz większość postaci bólu kręgosłupa, stanowiąc jednocześnie najczęstszą postać bólu przewlekłego. Ból nocyplastyczny to ból powstający w wyniku nieprawidłowego przetwarzania sygnałów bólowych bez wyraźnych śladów uszkodzenia tkanki lub innej patologii obejmującej układ somatosensoryczny. Z kolei ból neuropatyczny jest spowodowany chorobą lub urazem dotykającym somatosensorycznego układu nerwowego, w którym do najczęstszych patologii należą neuropatia cukrzycowa, neuralgia popółpaścowa i radikulopatia [4]. Przewlekły ból występujący u pacjentów po

¹ maciej.kuca99@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

² maciek.lask@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

³ koperczak99@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

urazie rdzenia kręgowego (ang. *spinal cord injury*, SCI) można ogólnie podzielić na ból nocyceptywny i neuropatyczny, z częstością występowania sięgającą 27-94%, przy czym oba rodzaje bólu uważa się za odporne na konwencjonalne leczenie przeciwbólowe [5]. Stymulacja rdzenia kręgowego (ang. *spinal cord stimulation*, SCS) jest jedną z nielicznych dostępnych terapii stosowanych z powodzeniem w zespołach bólowych opornych na leczenie, która w przeciwieństwie do wcześniejszych założeń jest skuteczna nie tylko jako forma redukcji bólu nocyceptywnego. Z badań wynika, że pacjenci z bólem neuropatycznym również mogą spodziewać się ustąpienia bólu po SCS. Aktualne wskazania do SCS obejmują zespół nieudanej operacji pleców (ang. *failed back surgery syndrome*, FBSS), zespół przewlekłego bólu regionalnego (ang. *complex regional pain syndrome*, CRPS) i przewlekły ból pleców (ból lędźwiowo-krzyżowy/nogi) [6]. W niniejszym przeglądzie omówimy historię neuromodulacji, obecnie dostępne rodzaje stymulatorów rdzenia kręgowego, ich zastosowanie oraz stosowane obecnie techniki neuromodulacji.

2. Historia neuromodulacji

Stymulacja elektryczna jest związana z modulacją bólu od tysięcy lat [7-9]. Już w starożytnym Rzymie odnotowano, że drętwa (gatunek ryby, ang. *torpedo fish*) w wyniku przypadkowego kontaktu jest w stanie łagodzić ból [7]. Stymulacja elektryczna bardzo zyskała na popularności dzięki innowacjom w dziedzinie elektryczności w XVIII wieku [8], z kolei współczesna era neuromodulacji rozpoczęła się w 1965 roku wraz z opublikowaniem bramkowej teorii bólu przez Melzacka i Walla [8, 10], co poskutkowało wprowadzeniem w 1968 roku do sprzedaży pierwszego stymulatora rdzenia kręgowego (ang. *spinal cord stimulator*, SCS) wyprodukowanego przez firmę Medtronic [7, 11]. Wczesna wersja SCS wymagała zewnętrznego źródła zasilania podłączonego do elektrody [7], jednak już w 1981 roku opracowano pierwszy w pełni wszczepialny system stymulacji rdzenia kręgowego, a w 2004 roku wypuszczono pierwszy wszczepialny generator impulsów z możliwością ładowania [11].

3. Typy stymulatorów rdzenia kręgowego

W ciągu ostatnich lat opracowano wiele nowych metod stymulacji, w tym technologia wysokiej częstotliwości, stymulacja zwojów korzenia grzbietowego (ang. *dorsal root ganglion*, DRG), stymulacja impulsowa oraz inne paradygmaty [1].

Tradycyjna terapia niskoczęstotliwościowa SCS zapewnia stymulację elektryczną zwykle około 50 Hz bez występowania parestezji, do poziomów kręgosłupa T8-T11 w przypadku bólu lędźwiowego lub kończyn dolnych. U pacjentów z przewlekłym bólem krzyża terapia HF10 SCS (wysokoczęstotliwościowa, ang. *high frequency*) skutkowałą klinicznie znaczącym i trwałym złagodzeniem bólu pleców i nóg, poprawą codziennego funkcjonowania, obniżeniem zaburzeń związanych ze snem, ograniczeniem stosowania opioidów oraz wysokim zadowoleniem pacjentów. Wyniki te potwierdzają długoterminowe bezpieczeństwo i trwałą skuteczność terapii HF10 SCS [12].

Burst SCS wykorzystuje nowy kształt fali, który składa się ze ściśle upakowanych impulsów elektrycznych o wysokiej częstotliwości, po których następuje okres spoczynku. Dostarcza pięć fal impulsów o określonej częstotliwości wewnętrznej (500 Hz) i szerokości impulsu (1 ms w odstępach 1 ms) dostarczanych z częstotliwością 40 na sekundę. Burst SCS naśladuje właściwości podwójnych wyładowań komórek wzgórza, które

mogą wyładowywać się w trybach tonicznych (pojedyncze kolce) i w trybach serii (szybkie kolce, po których następują okresy spoczynku) [13].

Zwój korzenia grzbietowego stanowi nowy cel dla neuromodulacji. Choć ogólna zasada konwencjonalnej stymulacji rdzenia kręgowego i stymulacji DRG – w której pole elektryczne zbliżane jest do celu neuronowego z zamiarem wpływania na ścieżki nerwowe byleby zmniejszyć odczuwanie bólu – jest podobna, istnieją pewne znaczące różnice. Stymulacja DRG bezpośrednio rekrutuje somaty pierwotnych neuronów czuciowych i wykorzystuje zdolność filtrowania pseudounipolarniej architektury neuronowej, czym różni się od SCS, stymulacji nerwów obwodowych i innych opcji neuromodulacji [14].

4. Implementacja

Stymulatory rdzenia kręgowego wszczepia się technikami przezskórnymi lub otwartymi (laminotomia/laminektomia). W zależności od preferencji operatora można przeprowadzić implantację elektrody typu przezskórnego (oktroda) przez zakotwiczenie w linii środkowej lub implantację elektrody typu łopatkowego (lamitroda) poprzez laminectomię. Przewód łopatkowy to płaska, dwuwymiarowa izolowana elektroda, natomiast przewód przezskórny to liniowy układ przewodników i izolatorów [15]. Elektrody przezskórne są mniej inwazyjne i można je wszczepiać w znieczuleniu miejscowym. Możliwość utrzymywania pacjenta w stanie czuwania umożliwia chirurgowi weryfikację prawidłowego umiejscowienia elektrody, poprzez pytanie pacjenta bezpośrednio o rozkład parestezji. Dodatkowo możliwe korzyści obejmują mniej rozpraszającego bólu podczas testowania stymulatora, ograniczenie powikłań związanych z raną poopercyjną, mniejsze narażenie pacjenta i lekarza na promieniowanie oraz skrócony czas na sali operacyjnej po założeniu stałego implantu. Operacja otwarta w porównaniu z techniką przezskórną może jednak zapewnić mniejszą szybkość migracji elektrody oraz skuteczniejsze zabezpieczenie bólowe obszarów kręgosłupa krzyżowego i nóg [16, 17]. Kształt elektrod łopatkowych zapewnia większą stabilność, zmniejszając ryzyko migracji. Ponadto elektrody łopatkowe pokrywają większą powierzchnię, umożliwiając kontrolę bólu przy niższej amplitudzie w stosunku do układu liniowego. Jest to związane z ich izolowanym podkładem, bliższym kontaktem z oponą twardą, większym przekrojem elektrod i większym zakresem programowalności stymulatora [17].

5. Powikłania pooperacyjne techniki przezskórnej oraz otwartej

Z piśmiennictwa wynika, że całkowity odsetek powikłań pooperacyjnych obu technik operacyjnych wynosi 21,1%. Współczynnik powikłań związanych z przyczynami sprzętowymi wyniósł 12,1%, komplikacje medyczne 6,3%, a komplikacje techniczne 1,1% [18]. Jeśli chodzi o technikę, literatura sugeruje, że implantacja przezskórna wiąże się z mniejszym odsetkiem powikłań, prowadzących do ponownej interwencji chirurgicznej lub eksplantacji urządzenia z powodu komplikacji medycznych. Powikłania związane ze sprzętem, takie jak migracja elektrody, awaria sprzętu, nieodpowiednia stymulacja i utrata zasięgu, to najczęstsze rodzaje powikłań zarówno po przezskórnej, jak i otwartej implantacji SCS [19].

6. Technika przezskórna

Implantacja przezskórna to proces dwuetapowy. Najpierw pacjent przechodzi próbę tymczasową, weryfikującą obniżenie poziomu bólu u pacjenta. Jeśli pierwsza próba zakończy się sukcesem, próba druga polega na wprowadzeniu stymulatora. Większość

pacjentów biorących udział w tych badaniach jest wypisywana do domu tego samego dnia co zabieg, jednak niektórzy pacjenci mogą wymagać dalszej hospitalizacji na okres badania. Oceny stanu klinicznego dokonuje się poprzez wykorzystanie zatwierdzonych kwestionariuszy, monitorów aktywności i metod obrazowania w celu ustalenia zakresu poprawy w odczuwaniu bólu, codziennej aktywności, snu, nastroju i zmniejszenia stosowania środków przeciwbólowych. Próba przezskórna kończy się usunięciem sondy, natomiast próba tunelowana może zakończyć się usunięciem sondy lub jej internalizacją w ramach implantu pełnego [20]. Implanty SCS były tradycyjnie wszczepianie z wykorzystaniem mapowania parestezji, do której to procedury niezbędna jest współpraca przytomnego pacjenta. Reagujący na ból pacjenci mogą zapewnić dobre informacje zwrotne podczas operacji i ostrzec lekarza w przypadku wprowadzenia igły lub elektrody do nerwu lub rdzenia kręgowego. Ponadto są oni w stanie zaalarmować klinicystę, jeśli umieszczenie elektrody wywołuje ucisk na nerw lub rdzeń kręgowy [21]. Odsetek uszkodzeń neurologicznych po implantacji SCS jest bardzo niski. Najnowsze analizy szacują go na ok. 2,3% [22], wskazując jednocześnie, że przytomny i zdolny do przekazania chirurgowi informacji zwrotnej pacjent stanowi kluczowy element obniżania częstości występowania poważnych komplikacji neurologicznych.

Etapy techniki przezskórnej:

1. Najpierw wykonuje się małe nacięcie skóry na wysokości L4 pod kątem 30° do linii środkowej.
2. Następnie wykonuje się nakłucie pod kontrolą RTG w celu dotarcia do przestrzeni zewnątrzoponowej w kierunku anatomicznej linii środkowej.
3. Elektrody mocuje się podskórną za pomocą kotwicy Swift-Lock, nieprzepuszczającej promieni rentgenowskich (jest to mechaniczna kotwica blokująca, wymagająca przekręcenia o 90° w celu zablokowania wraz z przedłużonym dystalnym ociążeniem, eliminującym konieczność stosowania szwów).
4. Pozycję elektrody potwierdza się badaniem rentgenowskim (większość elektrod znajduje się na poziomie Th12).
5. Integralność urządzenia końcowego jest kontrolowana przez pomiar impedancji.
6. Przed ostatecznym wszczępieniem generatora impulsów poddaje się pacjentów próbnej stymulacji przez siedem dni w celu oceny zmniejszenia bólu.

We wszystkich przypadkach wprowadzenie stymulatora wykonano w krótkim znieczuleniu ogólnym, a IPG (implantowalny generator pulsów, ang. *implantable pulse generator*) umieszczono w podskórnej kieszonce dolnej części pleców.

7. Technika otwarta

Proces umieszczania elektrod jest zwykle wykonywany w znieczuleniu miejscowym w celu uzyskania najlepszego ułożenia. Alternatywnie, sugeruje się wykonanie tej procedury w znieczuleniu ogólnym, przewidując obszar powstałych parestezji na podstawie odpowiedzi obwodowych wywołanych przez stymulator [23].

Etapy techniki otwartej:

1. Przygotowanie pacjenta poprzez dokanałowe podanie hiperbarycznej bupiwakainy (15-20 mg) na poziomie L2-L3 dla znieczulenia rdzeniowego.
2. Ułożenie pacjenta na stole operacyjnym w pozycji bocznej. Przestrzeń międzykręgową wybrana do wprowadzenia elektrod jest widoczna pod kontrolą fluoroskopową.
3. W pierwszej kolejności wykonuje się cięcie pośrodkowe, a następnie obustronne preparowanie wybranej przestrzeni międzykręgowej. Po resekcji więzadeł nadkol-

cowych i międzykolcowych wyrostek kolczysty górny usuwa się tylko częściowo. Elektrode łopatkową wprowadza się do przestrzeni zewnątrzoponowej i delikatnie popycha w kierunku dogłowym za pomocą prowadnicy.

4. Po umieszczeniu elektrody łopatkowej w przestrzeni zewnątrzoponowej koniec przewodu zewnętrznego podłącza się do zewnętrznego stymulatora testowego za pomocą przewodu i przeprowadzana jest testowa stymulacja. Pacjent jest proszony o potwierdzenie całkowitego znieczulenia miejsc z występującymi parestezjami.
5. Elektrody łopatkowe zakotwicza się, przebijając wyrostek kolczysty kręgu dolnego i mocując elektrody do wyrostka kolczystego.
6. Wszczepienia IPG dokonuje się poprzez 5-centymetrowe nacięcie skóry oraz stworzenie podskórnej kieszonki nad powięzią mięśniową.

8. Podsumowanie

Stymulacja rdzenia kręgowego w leczeniu bólu przewlekłego, mimo historii sięgającej lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku, jest dziedziną, która nieustannie się rozwija. Opracowanie nowych stymulatorów wraz z badaniami nad alternatywnymi technikami operacyjnymi mogą w przyszłości znacznie przyczynić się do wzrostu skuteczności tej metody leczenia. Należy jednak pamiętać, że choć sam zabieg może mieć spektakularne efekty, umożliwiające pacjentowi powrót do normalnego funkcjonowania, jest to jednak metoda bardzo inwazyjna, kosztowna oraz wiążąca się z szerokim zakresem możliwych powikłań. W naszej pracy przedstawiliśmy główne założenia stojące za opracowaniem terapii przy użyciu stymulatora, jej ewolucję na przestrzeni lat, możliwe powikłania pooperacyjne oraz aktualnie techniki stosowane na oddziałach neurochirurgicznych. Obserwowany obecnie postęp technologiczny może w przyszłości przyczynić się do zwiększenia popularności leczenia bólu przewlekłego opornego na konwencjonalne leczenie przeciwbólowe przy użyciu stymulatorów. Będzie jednak musiało wiązać się to ze zwiększeniem liczby wysoko wyspecjalizowanej kadry zajmującej się implantacją tego typu urządzeń oraz rozwojem firm produkujących sprzęt medyczny, które nie tylko opracowują nowe technologie, ale również konserwują urządzenia wszczepiane pacjentom.

Literatura

1. Knotkova H., Hamani C., Sivanesan E., Le Beuffe M.F.E., Moon J.Y., Cohen S.P., Huntoon M.A., *Neuromodulation for chronic pain*, Lancet, 397(10289), 2021, s. 2111-2124.
2. <https://www.neuromodulation.com/neuromodulation-defined> [data dostępu: 06.03.2023].
3. Cohen S.P., Vase L., Hooten W.M., *Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances*, Lancet, 397(10289), 2021, s. 2082-2097.
4. Dydyk A.M., Conermann T., *Chronic Pain*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
5. Finnerup N.B., Johannesen I.L., Sindrup S.H., Bach F.W., Jensen T.S., *Pain and dysesthesia in patients with spinal cord injury: A postal survey*, Spinal Cord, 39(5), 2001, s. 256-262.
6. Caylor J., Reddy R., Yin S., Cui C., Huang M., Huang C., Ramesh R., Baker D.G., Simmons A., Souza D., Narouze S., Vallejo R., Lerman I., *Spinal cord stimulation in chronic pain: evidence and theory for mechanisms of action*, Bioelectron Med., 5(12), 2019.
7. Nahm F.S., *From the torpedo fish to the spinal cord stimulator*, Korean J Pain, 33(2), 2020, s. 97-98.
8. <https://www.neuromodulation.com/history-of-neuromodulation> [data dostępu: 06.03.2023].
9. Gildenberg P.L., *History of Electrical Neuromodulation for Chronic Pain*, Pain Medicine, 7, 2006, s. 7-13.

10. Kumar K., Rizvi S., *Historical and present state of neuromodulation in chronic pain*, Curr Pain Headache Rep., 18(1), 2014, s. 387.
11. Fishman M.A., Antony A., Esposito M., Deer T., Levy R., *The Evolution of Neuromodulation in the Treatment of Chronic Pain: Forward-Looking Perspectives*, Pain Med., 20(1), 2019, s. 58-68.
12. Al-Kaisy A., Van Buyten J.P., Smet I., Palmisani S., Pang D., Smith T., *Sustained effectiveness of 10 kHz high-frequency spinal cord stimulation for patients with chronic, low back pain: 24-month results of a prospective multicenter study*, Pain Med., 15(3), 2014, s. 347-354.
13. Chakravarthy K., Kent A.R., Raza A., Xing F., Kinfe T.M., *Burst Spinal Cord Stimulation: Review of Preclinical Studies and Comments on Clinical Outcomes*, Neuromodulation, 21(5), 2018, s. 431-439.
14. Esposito M.F., Malayil R., Hanes M., Deer T., *Unique Characteristics of the Dorsal Root Ganglion as a Target for Neuromodulation*, Pain Med., 20(1), 2019, s. 23-30.
15. Kinfe T.M., Schu S., Quack F.J., Wille C., Vesper J., *Percutaneous implanted paddle lead for spinal cord stimulation: technical considerations and long-term follow-up*, Neuromodulation, 15(4), 2012, s. 402-407.
16. North R.B., Kidd D.H., Olin J.C., Sieracki J.M., *Spinal cord stimulation electrode design: prospective, randomized, controlled trial comparing percutaneous and laminectomy electrodes-part I: technical outcomes*, Neurosurgery, 51, 2002, s. 381-390.
17. North R.B., Kidd D.H., Petrucci L., Dorsi M.J., *Spinal cord stimulation electrode design: prospective, randomized, controlled trial comparing percutaneous with laminectomy electrodes: part II-clinical outcomes*, Neurosurgery, 57, 2005, s. 990-996.
18. Blackburn A.Z., Chang H.H., DiSilvestro K., Veeramani A., McDonald C., Zhang A.S., Daniels A., *Spinal Cord Stimulation via Percutaneous and Open Implantation: Systematic Review and Meta-Analysis Examining Complication Rates*, World Neurosurg., 154, 2021, s. 132-143.
19. Simopoulos T., Sharma S., Aner M., Gill J.S., *A Temporary vs. Permanent Anchored Percutaneous Lead Trial of Spinal Cord Stimulation: A Comparison of Patient Outcomes and Adverse Events*, Neuromodulation, 21(5), 2018, s. 508-512.
20. https://www.uhn.ca/Krembil/Treatments_Procedures/Spinal_Cord_Stimulation_Procedure/Pages/percutaneous_procedure.aspx [data dostępu: 06.03.2023].
21. Hasoon J., Urits I., Viswanath O., Varrassi G., Simopoulos T.T., Kohan L., Gutierrez G., Orhurhu V., Aner M., Gill J., *Percutaneous Spinal Cord Stimulation Lead Placement Under Deep Sedation and General Anesthesia*, Pain Ther., 10(2), 2021, s. 1719-1730.
22. Petraglia F.W. 3rd, Farber S.H., Gramer R., Verla T., Wang F., Thomas S., Parente B., Lad S.P., *The Incidence of Spinal Cord Injury in Implantation of Percutaneous and Paddle Electrodes for Spinal Cord Stimulation*, Neuromodulation, 19(1), 2016, s. 85-90.
23. <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/201053/> [data dostępu 06.03.2023].

Stymulacja rdzenia kręgowego (Spinal Cord Stimulation, SCS) – przegląd aktualnej wiedzy

Streszczenie

Celem naszej pracy było zebranie w jedno miejsce aktualnej wiedzy medycznej dotyczącej operacji wszczepiania stymulatorów rdzenia kręgowego (stanowi jedną z nielicznych metod, którą z powodzeniem można zastosować w przypadku rodzajów bólu opornych na konwencjonalne leczenie przeciwbólowe), przedstawienie w przystępny sposób podstawowych aspektów technicznych wyżej wymienionych stymulatorów oraz przybliżenie możliwych powikłań pooperacyjnych samego zabiegu. Nasza publikacja jest efektem zestawienia wiedzy zawartej w najnowszych publikacjach z tematyki stymulacji rdzenia kręgowego w leczeniu bólu przewlekłego wraz z porównaniem technik operacyjnych przeszskómej oraz otwartej wykorzystywanych na oddziale neurochirurgii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Katowicach.

Słowa kluczowe: SCS, stymulator, ból, rdzeń

Spinal Cord Stimulation SCS – current state of knowledge

Abstract

The main goal of our publication was to gather in one place the current medical knowledge regarding the implantation of spinal cord stimulators (which is one of the few methods that can successfully be used in treating pain that is resistant to conventional analgesic methods) and present in an accessible way the basic technical aspects of the above-mentioned stimulators as well as possible postoperative complications of the procedure itself. Our publication is the result of a compilation of knowledge from the latest publications on the subject of spinal cord stimulation in the treatment of chronic pain, along with a comparison of percutaneous and open surgical techniques used in the Neurosurgery Department of the University Clinical Center in Katowice.

Keywords: SCS, stimulator, pain, spinal cord

Spektroskopia i obrazowanie funkcjonalne Magnetycznego Rezonansu Jądrowego

1. Wprowadzenie

Badania radiologiczne z wykorzystaniem magnetycznego rezonansu jądrowego są powszechnie stosowane w medycynie do obrazowania tkanek i narządów w ciele ludzkim [1]. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) wykorzystuje zjawisko magnetycznego rezonansu jądrowego (ang. *nuclear magnetic resonance*, NMR), które opiera się na oddziaływaniu stałego oraz impulsowego zewnętrznego pola magnetycznego na jądra atomów i odpowiedzi jąder atomowych na zastosowane zewnętrzne pole magnetyczne [2]. Zastosowanie MRI obejmuje wiele dziedzin medycyny, takich jak:

- diagnozowanie chorób mózgu, takich jak stwardnienie rozsiane i choroby neurodegeneracyjne [3, 4];
- diagnozowanie chorób narządów wewnętrznych, takich jak choroby serca, wątroby i nerek [5-7];
- diagnozowanie chorób układu mięśniowo-szkieletowego, takich jak choroby stawów, urazy mięśni, urazy ścięgien i złamania [8, 9];
- diagnozowanie chorób nowotworowych [10, 11];
- diagnozowanie chorób układu krwionośnego [12, 13];
- badania prenatalne w celu oceny rozwoju płodu i wykrycia ewentualnych wad wrodzonych [14, 15];
- kontrola postępu chorób i monitorowanie efektów leczenia [16].

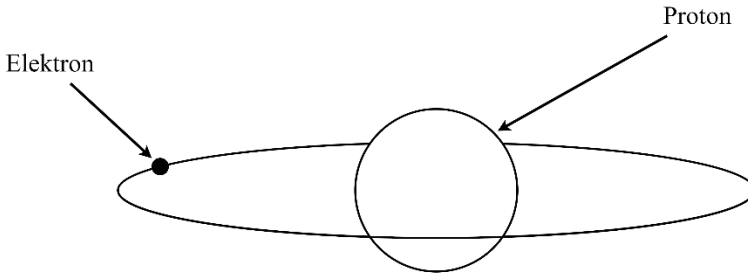
Do zalet rezonansu magnetycznego w porównaniu do innych modalności obrazowania można zaliczyć brak promieniowania jonizującego, wysoką rozdzielczość przestrzenną tkanek, możliwość wykonywania badań funkcjonalnych, możliwość oceny gęstości, sztywności oraz składu chemicznego tkanek. Zalety te przekładają się na coraz bardziej powszechne wykorzystywanie MRI oraz implementacje nowych technik wykorzystujących zjawisko NMR. Pomimo licznych zalet, do ograniczeń zastosowania rezonansu magnetycznego można zaliczyć wysoki koszt sprzętu oraz obsługi, zazwyczaj długi czas badania wynoszący często ponad 30 minut, klaustrofobiczne warunki badania, konieczność pozostania w bezruchu przez pacjenta oraz brak możliwości wykonania badań u pacjentów posiadających ferromagnetyczne implanty, trudność uzyskania obrazów o wysokiej rozdzielczości narządów, które są ruchome lub słabo uwodnione [17].

¹ marcin.ciekalski@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe Katedry i Kliniki Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

² oskar.wozniak@gmail.com Studenckie Koło Naukowe Katedry i Kliniki Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

2. Podstawy fizyczne działania Magnetycznego Rezonansu Jądrowego

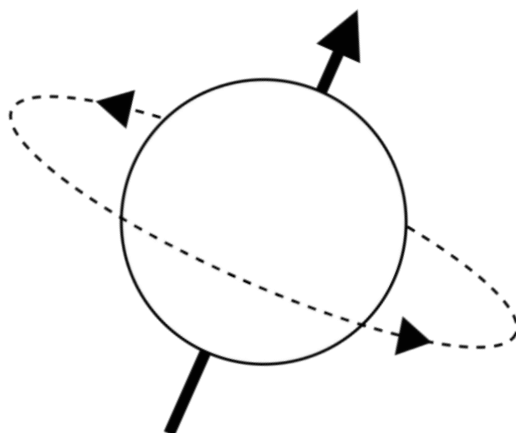
Podczas badania pacjent zostaje umieszczony w silnym statycznym polu magnetycznym (B_0), którego natężenie jest kilkaset tysięcy większe niż natężenie pola magnetycznego ziemi. Zastosowanie dodatkowego impulsowego pola magnetycznego (B_1) o częstotliwości fali radiowej (ang. *Radiofrequency*, RF) i kierunku poprzecznym sprawia wobec kierunku pola B_0 , że momenty magnetyczne o niezerowym spinie ulegają odchyleniu w tkankach organizmu. Pobudzone przez impuls magnetyczny wektory magnetyczne protonów, ustawiają się w płaszczyźnie prostopadłej do zastosowanego wcześniej stałego pola magnetycznego. Zaprzestanie stosowania impulsu RF powoduje powrót wektorów magnetycznych protonów do ustawienia równoległego względem pola B_0 . W czasie relaksacji powstaje różnica w magnetyzacji całkowitej, która odbierana jest przez cewki zbiorcze. Rejestrowane i akumulowane dane, zostają opracowane przez komputer w celu rekonstrukcji obrazu. Użycie magnetycznego rezonansu w obrazowaniu medycznym opiera się na wykorzystaniu sygnału pochodzącego z jąder atomów wodoru. Atom wodoru składa się z jądra zbudowanego z jednego protonu oraz elektronu, orbitującego wokół jądra (rys. 1) [18].



Rysunek 1. Atom wodoru [opracowanie własne]

2.1. Spin jądrowy i magnetyczny moment dipolowy

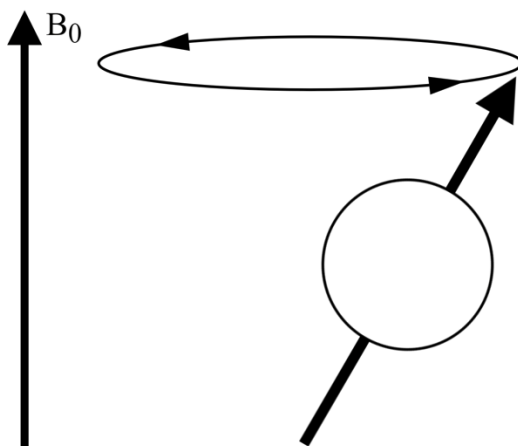
Zjawisko jądrowego rezonansu magnetycznego, może zajść tylko dla jąder, które posiadają niezerowy spin. Spin jądrowy jest jedną z nieodłącznych właściwości protonów i elektronów. Spin oznacza, że proton posiada moment pędu. Proton dzięki posiadanej masie i obrotowi zachowuje się jak bączek, który próbuje utrzymać własną oś obrotu (rys. 2). Dodatkowo proton dzięki posiadanemu ładunkowi i obrotowi uzyskuje moment magnetyczny, przez co może zostać porównany do małej sztabki magnesu. Dzięki tym właściwościom proton może ulec wpływowi zewnętrznego pola magnetycznego. Niestety nie mamy możliwości bezpośredniego obserwowania ustawienia osi spinu protonu za pomocą momentu pędu. Możemy to robić pośrednio za pomocą magnetycznego momentu dipolowego, ponieważ przemieszczenie się wektora magnetycznego powoduje wygenerowanie sygnału w cewce odbiorczej [19].



Rysunek 2. Jądro posiada moment pędu [opracowanie własne]

2.2. Precesja spinów jądrowych w polu magnetycznym

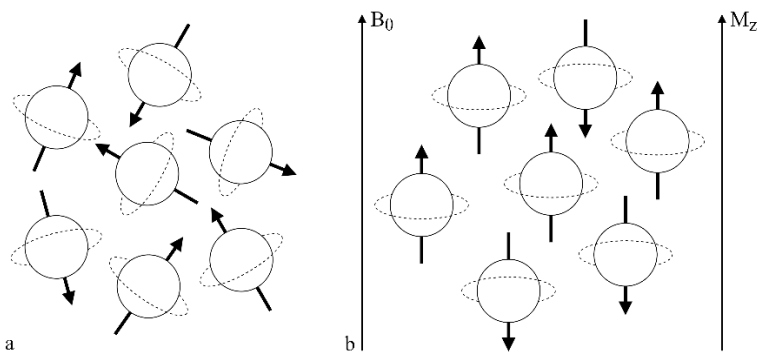
Gdy wystawimy protony na działanie zewnętrznego pola magnetycznego, spiny ustawiają się wzdłuż linii zewnętrznego pola. Magnetyczne momenty jądrowe nie tylko ustawiają się wzdłuż linii pola magnetycznego, ale również wykonują ruch precesji wokół osi równoległej do kierunku pola B_0 . Częstość precesji jąder jest charakterystyczna dla danego pola magnetycznego i nazywana jest precesją Larmora, proporcjonalną do wartości indukcji pola magnetycznego oraz współczynnika giromagnetycznego, charakterystycznego dla danego jądra. Zjawisko to jest kluczowe dla obrazowania z pomocą jądrowego rezonansu magnetycznego [19].



Rysunek 3. Wpływ pola magnetycznego B_0 na jądro atomowe [opracowanie własne]

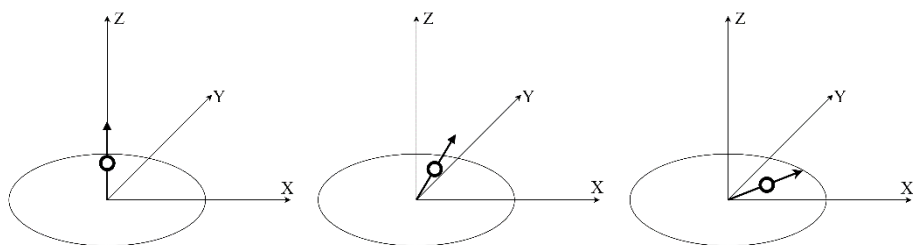
2.3. Magnetyzacja podłużna i poprzeczna

Oś precesji jądra wodoru pozostawionego w zewnętrznym polu magnetycznym B_0 ulega ustawieniu wzdłuż linii pola. Powoduje to powstanie magnetyzacji podłużnej M_z , która reprezentuje sumę indywidualnych momentów magnetycznych. Spiny mają tendencję do ustawienia się zgodnie lub niezgodnie z biegunem równoległe do kierunku pola magnetycznego, przy czym ustawienie zgodne jest preferowane, prawdopodobnie ze względu na korzystniejszy stan energetyczny. Mała różnica powodowana antyrównoległym ustawieniem spinów powoduje zauważalną różnicę w sumie wektorów magnetyzacji M_z i określana jest jako wektor magnetyzacji netto (ang. *net magnetisation vector*, NMV) [20]. Liczbę spinów w określonych stanach określa równanie Boltzmann, zgodnie z którym przybliżona przewaga ustawienia antyrównoległego jest równa 4 na milion ustawień, przy $B = 0,5 \text{ T}$ [2]. Jednakże, ze względu na dużą gęstość protonów, możliwe jest zarejestrowanie NMV.



Rysunek 4. Bez zewnętrznego pola magnetycznego momenty magnetyczne ustawiają się w losowym kierunku, a ich sumaryczna magnetyzacja jest bliska zera (a). W obecności zewnętrznego pola magnetycznego minimalnie większa ilość spinów ustawia się zgodnie z polem magnetycznym B_0 i dzięki temu powstaje magnetyzacja podłużna M_z [opracowanie własne]

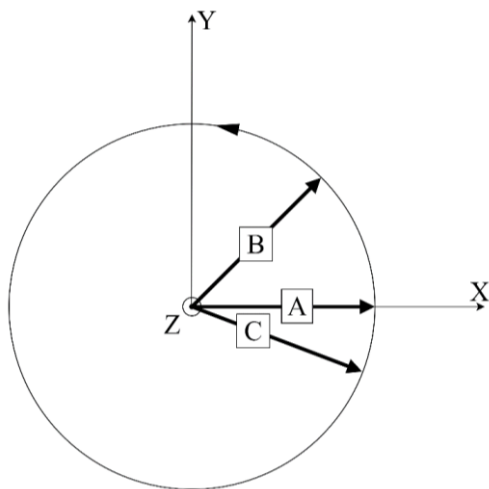
Dzięki wprowadzeniu energii do równoległego układu spinów w zewnętrznym polu magnetycznym B_0 za pomocą fali elektromagnetycznej o częstotliwości równej częstotliwości precesji Larmora i kierunku pola prostopadłym wobec kierunku pola magnetycznego B_0 dochodzi do pobudzenia układu spinów. Ze względu na przejścia z niższych stanów energetycznych do wyższych zachodzi absorpcja energii, równocześnie podczas przejścia ze stanu wysokoenergetycznego do niskoenergetycznego, energia zostaje przekazana do układu. Podczas absorpcji energii momenty magnetyczne jąder ulega coraz większemu odchyleniu ku płaszczyźnie poprzecznej, prostopadłej do kierunku stałego pola magnetycznego B_0 (rys. 5). Suma wektorów momentów magnetycznych ułożonych prostopadle wobec kierunku zastosowanego pola B_0 nazywana jest magnetyzacją poprzeczną M_{XY} [21].



Rysunek 5. Stopniowe odchylenie się wektora momentu magnetycznego protonu spowodowane zastosowaniem fali elektromagnetycznej o kierunku poprzecznym wobec zewnętrznego pola magnetycznego B_0 [opracowanie własne]

2.4. Relaksacja

Gdy zakończymy stosować falę elektromagnetyczną o wektorze magnetycznym pola fali prostopadłym wobec zastosowanego pola magnetycznego B_0 , momenty magnetyczne protonów powracają do ustawienia równoległego wobec zastosowanego zewnętrznego pola B_0 . Zjawisko to nazywamy relaksacją. Wyróżniamy dwa procesy wpływające na całkowity czas relaksacji: oddawanie zgromadzonej energii do otoczenia przez stopniowe odchylenie się wektora momentu magnetycznego oraz wzajemny wpływ protonów na siebie poprzez interakcję ich spinów. Aby zrozumieć procesy wpływające na czas relaksacji konieczne jest wytłumaczenie pojęcia fazy. Mówiąc, że magnetyczne momenty jądrowe poruszają się w fazie, oznacza to, że w próbce ich ruch precesyjny jest zsynchronizowany. Innymi słowy, momenty magnetyczne jądrowe w próbce wykonują swoje ruchy w tym samym czasie. Bezpośrednio po ekscytacji falą RF częstości precesji posiadają fazę 0° , oznacza to precesję w zgodnej fazie, co określamy koherencją fazową [22].



Rysunek 6. Różnica w fazie spinu. Rozważając fazę spinu A, B i C, zakładając, że posiadają tę samą prędkość kątową w osi XY, można powiedzieć, że B jest przesunięty w fazie $+45^\circ$ wobec A, a C jest przesunięty w fazie -20° wobec A [opracowanie własne]

2.4.1. Relaksacja podłużna: T1

Spadek energii zastosowanej fali RF powoduje zanikanie magnetyzacji poprzecznej M_{XY} i ponowny wzrost magnetyzacji podłużnej M_z . Proces ten nazywamy relaksacją podłużną, który określany jest czasem T1.

2.4.2. Relaksacja poprzeczna: T2

Początkowo uzyskana koherentność fazowa jest stopniowo tracona, skutkując powstawaniem różnicy w fazie częstości precesji (rys. 6). Powoduje to spadek sumy wektorów momentów magnetyzacji, który powoduje zmniejszenie natężenia magnetyzacji. Proces taki nazywamy relaksacją poprzeczną. W procesie relaksacji poprzecznej spiny nie oddają energii do otoczenia, lecz wymieniają ją między sobą. Koherentność jest tracona na dwa sposoby: wymiany energii pomiędzy dipolami jądrowymi, spowodowanej ich wzajemnym oddziaływaniem na siebie oraz niejednorodnością pola magnetycznego B_0 spowodowana czynnikami aparaturowymi i wpływem badanego materiału na pole magnetyczne, np. obecnością substancji paramagnetycznych powodujących powstawanie silnych bezładnych pól magnetycznych. Procesy relaksacji poprzecznej i podłużnej są niezależne od siebie, lecz występują jednocześnie. W tkankach biologicznych, w przybliżeniu czas T2 wynosi 100-300 ms, natomiast czas relaksacji T1 przyjmuje wartości z zakresu od 0,5 do 4 s [23].

2.5. Powstawanie heterogennego obrazu

Główne trzy czynniki biologicznych tkanek wpływają na różnicę intensywności uzyskanego z nich sygnału:

- czas T1;
- czas T2;
- ilość protonów w jednostce objętości (ang. *proton density*, PD).

W celu wzmocnienia słabego sygnału MR układ protonów jest zwykle poddawany wielokrotnemu pobudzeniu, a uzyskane sygnały podlegają akumulacji. Czas pomiędzy następującymi po sobie ekscytacjami nazywany jest czasem repetycji (ang. *repetition time*, TR). Krótki czas repetycji skutkuje powstaniem obrazów ważonych czasem T1. W celu pomiaru sygnału relaksacji poprzecznej (czas T2) konieczne jest zastosowanie impulsu przywracającego koherentność fazową. Czas pomiędzy zastosowaniem ekscytacji a zbieraniem sygnału MR nazywany jest czasem echa (ang. *echo time*, TE). Długość czasu echa wpływa na intensywność rejestrowanego sygnału relaksacji poprzecznej [19].

2.5.1. Cewki gradientowe

Zastosowanie cewek gradientowych pozwala na uzyskanie obrazu będącego reprezentacją przekroju przestrzeni w płaszczyźnie. Wiedząc, że częstotliwość Larmora jest proporcjonalna do zastosowanego zewnętrznego pola magnetycznego, możemy wytworzyć gradient pola magnetycznego w każdej osi ciała pacjenta z zastosowaniem dodatkowych cewek magnetycznych. Wytworzenie gradientu pozwoli nam na wzbudzenie spinu w konkretnym przekroju, dzięki zastosowaniu fali o częstotliwości Larmora odpowiedniej do pola magnetycznego obecnego w danej objętości [18].

2.5.2. Przetworzenie sygnału

Poprzez wytworzenie gradientu kolejno we wzajemnie prostopadłych kierunkach, zbierając oraz akumulując za każdym razem sygnał, jesteśmy w stanie dokonać analizy częstotliwości z wykorzystaniem transformacji Fourierowskiej (ang. *Fournier trasformation*, FT). Zastosowanie FT pozwala na matematyczne przekształcenie rejestrowanego sygnału, uzyskując dane, które mogą zostać uporządkowane w zależności od zmiennych czasu, natężenia sygnału i jego lokalizacji. Transformacja Fourierowska musi być zastosowana oddzielnie dla każdej z osi. Obrazowanie w dwóch osiach prowadzi do powstania dwuwymiarowych obrazów. Możliwe jest również obrazowanie w trzech osiach, dzięki zastosowaniu gradientu w osi Z. Pozwala to na uzyskanie obrazu objętościowego. Uzyskany sygnał po transformacji jest przetwarzany do formy graficznej [24].

3. Spektroskopia Magnetycznego Rezonansu Jądrowego

Spektroskopia rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance spectroscopy*, MRS) pierwotnie była metodą wykorzystywaną przez fizyków i chemików w celu analizy składu chemicznego małych próbek materiału bez konieczności zniszczenia jego struktury makroskopowej, np. poprzez rozkruszenie lub rozpuszczenie. Wraz ze stosowaniem coraz silniejszych pól magnetycznych oraz rozwojem technologicznym, ewolucja obrazowania tkanek pozwala na pośrednią obserwację skutków metabolizmu w ludzkim ciele *in vivo*. Badania spektroskopowe wykonuje się z zastosowaniem takiej samej aparatury co standardowe badanie MRI. Badanie MRS wykorzystywane jest obecnie najczęściej w diagnostyce chorób neurologicznych, metabolicznych oraz guzów mózgu. Większość badań MRS jest przeprowadzone w oparciu o protony wodoru (ang. *Hydrogen*, ^1H). Wykonywane badania ^1H MRS mózgu jest mniej skomplikowane niż w innych tkankach. Na złą jakość badania innych narządów wpływa większa liczba zakłóceń spowodowana niejednorodnością pola magnetycznego, artefakty oddechowe i duża ilość tkanki tłuszczowej [25].

3.1. Podstawy fizyczne Spektroskopii Rezonansu Magnetycznego

Badanie MRI oraz MRS wykorzystuje te same właściwości fizyczne jąder atomowych w celu uzyskania sygnału. Każdy proton w atomie wodoru posiada krążący wokół niego elektron, który obdarzony jest ładunkiem ujemnym oraz posiada spin. Zastosowanie pola B_0 powoduje wytworzenie magnetyzacji podłużnej M_z w wyniku sumowania momentów magnetyzacji protonów, jednocześnie krążące wokół jądra atomu elektrony wytwarzają moment magnetyczny proporcjonalny do natężenia pola, lecz o przeciwnym zwrocie do kierunku przyłożonego pola B_0 . Zjawisko to określamy jako ekranowanie diamagnetyczne (ang. *chemical shielding*). Otoczenie chemiczne jądra atomu wodoru wpływa na pole magnetyczne, w którym się znajduje, a co za tym idzie również na częstość precesji jego momentu magnetycznego, a także poprzez interakcje ładunków i przesunięcia elektronowe. W rezultacie protony, które znajdują się w różnych miejscach cząsteczki, mają różne częstotliwości rezonansowe, doprowadzając do rozszczępienia sygnału emitowanego. Zjawisko to określamy jako przesunięcie chemiczne (ang. *chemical shift*), a w jego wyniku uzyskujemy widmo badanego materiału. Miarą przesunięcia chemicznego jest częstotliwość rezonansowa danego jądra atomowego wyrażona w ppm (ang. *parts per milion*) [26]. W skali ppm, wartość zerowa przypisana jest do sygnału odniesienia (sygnał reprezentujący atom o znanej częstotliwości). Wartość

ppm oblicza się jako różnicę pomiędzy częstotliwością sygnału odniesienia, do częstotliwości sygnału badanego materiału. Pozycja pików na wykresie określa rodzaj substancji, natomiast wysokość pików jej ilość w badanym materiale [22]. Omówienie poszczególnych możliwości akwizycji sygnału wykracza poza zakres tej pracy.

3.2. Zastosowanie Spektroskopii Rezonansu Magnetycznego *in vivo*

MRS jest jedyną techniką pozwalającą na bezinwazyjną ocenę stężenia metabolitów w badanej tkance. Najczęściej badaną tkanką w MRS jest tkanka mózgowa, która jest głównym tematem tego opracowania.

3.2.1. Metabolity

Jakość badania zależy od:

- stężenia substancji w tkance;
- siły rejestrowanego sygnału z badanych tkanek względem zakłóceń powstałych w trakcie badania;
- homogeniczności tkanki;
- technicznych warunków badania, zależnych od warunków sprzętowych oraz ustawień parametrów badania [27, 28].

Analiza stężenia i profilu metabolitów umożliwia identyfikację różnic między zdrowymi i chorymi tkankami. Wraz z postępem w technologiach MRS, możliwe staje się badanie coraz większej liczby metabolitów, co pozwala na coraz dokładniejsze diagnozowanie i monitorowanie chorób. W tabeli 1 wymieniono związki chemiczne, których zawartość i udział są najczęściej poddawane badaniom z użyciem ^1H MRS.

Tabela 1. Najczęściej badane związków chemicznych w MRS mózgu

Nazwa związku	Nazwa angielska	Skrót	Przybliżona wartość ppm
Cholina	<i>Choline</i>	Ch	3,2
Kreatyna	<i>Creatine</i>	Cre	3,0-3,9
N-acetyloasparginian	<i>N-acetylaspartate</i>	NAA	2,0
Kwas N-acetylo-L-aspartylo-L-glutaminowy	<i>N-Acetylaspartylglutamic acid</i>	NAAG	2,0
Kwas L-glutaminowy w formie zjonizowanej	<i>Glutamate</i>	Glu	2,2-2,6
Glicyna	<i>Glycine</i>	Gly	3,5
Glutamina	<i>Glutamine</i>	Gln	2,2-2,6
Myo-inozytol	<i>Myo-inositol</i>	mI	3,5
Glutation	<i>Glutathione</i>	GSH	2,8; 2,95
Kwas gamma-aminomasłowy	<i>γ-aminobutyric acid</i>	GABA	2,2-2,6
Mleczan	<i>Lactate</i>	Lac	1,3
Glukoza	<i>Glucose</i>	Glu	3,43; 3,80
Kwas asparaginowy	<i>Aspartate</i>	Asp	2,0

Źródło: opracowanie własne na podstawie [29-31].

Ze względu na małą gęstość protonową, neurotransmitery, takie jak noradrenalina, dopamina, acetylocholina oraz serotonina, są niewykrywalne w ^1H MRS [32].

3.2.2. Diagnostyka patologii ośrodkowego układu nerwowego

Badania MRS od ponad 20 lat są wykorzystywane w diagnostyce chorób nowotworowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [33]. Celem badania jest określenie metabolitów charakterystycznych dla nowotworu. Pozwala to na nieinwazyjną ocenę patologii OUN, co skutkuje włączeniem odpowiedniego leczenia. Inwazyjną alternatywą dla MRS jest wykonanie biopsji guza, która niesie za sobą szereg powikłań i możliwych komplikacji. Badanie MRS nie jest jednak idealne. Różnice pomiędzy organizmami ludzkimi i tkankami nowotworowymi, sprawiają, że za pomocą badania MRS nie mamy możliwości postawienia ostatecznej diagnozy. W codziennej klinicznej praktyce badanie MRS pozwala na rozróżnienie pierwotnych nowotworów OUN od zmian przerzutowych, określenie stopnia zaawansowania zmian nowotworowych, a także ocenę tkanki po radioterapii [28]. W badaniach naukowych badanie MRS wykorzystywane jest w ocenie zmian tkanek po urazie [34], zmian w przebiegu chorób psychiatrycznych [35], chorób neurozwyrodnieniowych [36] oraz zaburzeń rozwojowych [37].

4. Obrazowanie funkcjonalne Magnetycznego Rezonansu Jądrowego

Obrazowanie funkcjonalne rezonansu magnetycznego (ang. *functional magnetic resonance imaging*, fMRI) pozwala na uwidocznienie aktywnych obszarów w mózgu. Metoda ta jest powszechnie wykorzystywana w celu przeprowadzenia badań naukowych z zakresu neurobiologii, kognitywistyki, psychologii i innych pokrewnych neuronauk [38, 39]. W sytuacjach klinicznych badanie to służy ocenie przedoperacyjnej pacjentów neurochirurgicznych, monitorowaniu terapii pacjentów neurologicznych i psychiatrycznych [40, 41].

4.1. Podstawy działania fMRI

Wszystkie procesy dotyczące pracy i życia neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym wymagają energii w formie trójfosforanu adenozy (ATP). Ten nukleotyd jest produkowany przez mitochondria w procesie oksygenacji glikolitycznej glukozy. Skutkiem przemian glukozy jest powstanie dwutlenku węgla (CO_2). W wyniku aktywacji dowolnego ośrodka w układzie nerwowym dochodzi do zwiększenia produkcji ATP, co skutkuje zwiększeniem stężenia CO_2 , a w ostateczności rozszerzeniem naczyń i zarazem zwiększeniem ilości krwi zawierającej w pełni natlenowaną hemoglobinę (HbO_2) zaopatrującą dany ośrodek. Proces ten nazywamy odpowiedzią hemodynamiczną na pobudzenie neuronów. HbO_2 wykazuje właściwości diamagnetyczne, co powoduje, że jest nie do odróżnienia od tkanki mózgowej. Jednakże, w pełni odtlenowana hemoglobina posiada 4 niesparowane elektrony i staje się silnym paramagnetykiem. Jej paramagnetyzm skutkuje zmianami w polu magnetycznym, powodując skrócenie czasu relaksacji podłużnej poprzez miejscowe zaburzenia koherencji fazowej, a zatem spadek rejestrowanego sygnału związanego z czasem relaksacji poprzecznej. Mechanizm taki nazywamy kontrastem zależnym od poziomu oksygenacji krwi (ang. *blood oxygenation level dependent contrast*, BOLD) [42].

4.2. Wykorzystanie fMRI w diagnostyce chorób ośrodkowego układu nerwowego

Ze względu na mechanizm badania fMRI pozwala na określenie obszarów w mózgu odpowiedzialnych za czynność wykonywaną w trakcie badania przez badanego. Pozwala to na identyfikację elokwentnych ośrodków korowych u pacjentów wymagających

operacji nowotworu ośrodkowego układu nerwowego. W celu oceny pracujących ośrodków korowych badana osoba musi współpracować z badającym w zakresie wykonywanych działań. Możliwe jest również przeprowadzenia badania w czasie snu (ang. *resting state functional magnetic resonance imaging*, RS-fMRI). Badanie RS-fMRI szczególnie przydatne jest u pacjentów, którzy nie mogą w pełni współpracować z badającym. Do takich pacjentów można zaliczyć dzieci, pacjentów doświadczających zaburzeń świadomości, pacjentów afatycznych lub porażonych [40]. Połączenie badania fMRI wraz z elektroencefalografią (ang. *Electroencephalography*, EEG) pozwala na zwiększenie wglądu w działanie OUN [43]. Połączenie wszystkich modalności badań pozwala neurochirurgowi na podjęcie decyzji dotyczących lokalizacji i rozmiaru kraniotomii, drogi dojścia do zmiany nowotworowej, wyborze dodatkowych urządzeń i technik, takich jak monitorowanie potencjałów wywołanych w trakcie operacji oraz wykonanie badania obrazowego śródoperacyjnie, a także zakresu resekcji [40]. Badanie fMRI wykorzystywane jest również w ocenie wyników leczenia, któremu poddano pacjenta po przebytych zmianach niedokrwienych [44] oraz w chorobach neurologicznych [45].

5. Wnioski

Zwiększenie dostępności MRI oraz stałe udoskonalanie metod wykorzystujących zjawisko NMR w diagnostyce obrazowej pozwala na skuteczniejszą i bardziej precyzyjną diagnostykę chorób i zaburzeń. Metody fMRI oraz MRS, które dostępne są od ponad 20 lat, pozwalają na pośrednią diagnostykę funkcjonalną ośrodkowego układu nerwowego. Metody te, będąc wciąż rozwijane, ciągle zwiększają swoją przydatność w sytuacjach klinicznych. Następnym krokiem na drodze badań z wykorzystaniem NMR jest implementacja nauczania maszynowego do przetwarzania i analizy uzyskanych danych w celu przyspieszenia i zwiększenia precyzji badań [46, 47].

Literatura

1. Bekiesińska-Figatowska M., Cieszanowski A., *Radiologia*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2022.
2. Jaroszyk F., *Biofizyka. Podręcznik dla studentów*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2013, s. 848-874.
3. Hemond C.C., Bakshi R., *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis*, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 8(5), 2018, s. a028969.
4. Mahalingam S., Chen M.-K., *Neuroimaging in Dementias*, Seminars in Neurology, 39(2), 2019, s. 188-199.
5. Perman W.H., Balci N.C., Akduman I., *Review of magnetic resonance spectroscopy in the liver and the pancreas*, Topics in magnetic resonance imaging: TMRI, 20(2), 2009, s. 89-97.
6. Seetharam K., Lerakis S., *Cardiac magnetic resonance imaging: the future is bright*, F1000Research, 8, 2019, F1000 Faculty Rev-1636.
7. Zhou J.-Y., Wang Y.-C., Zeng C.-H., i Ju S.-H., *Renal Functional MRI and Its Application*, Journal of magnetic resonance imaging: JMRI, 48(4), 2018, s. 863-881.
8. Azevedo-Marques P.M., Spagnoli H.F., Frighetto-Pereira L., Menezes-Reis R., Metzner G.A., Rangayyan R.M., Nogueira-Barbosa M.H., *Classification of vertebral compression fractures in magnetic resonance images using spectral and fractal analysis*, Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2015, s. 723-726.
9. Ma L.D., *Magnetic resonance imaging of musculoskeletal tumors: skeletal and soft tissue masses*, Current Problems in Diagnostic Radiology, 28(2), 1999, s. 29-62.

10. Perkins A., Liu G., *Primary Brain Tumors in Adults: Diagnosis and Treatment*, American Family Physician, 93(3), 2016, s. 211-217B.
11. Jiang H.-Y., Chen J., Xia C.-C., Cao L.-K., Duan T., Song B., *Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: From diagnosis to prognosis*, World Journal of Gastroenterology, 24(22), 2018, s. 2348-2362.
12. Singh N., Moody A.R., Roifman I., Bluemke D.A., Zavodni A.E.H., *Advanced MRI for carotid plaque imaging*, The International Journal of Cardiovascular Imaging, 32(1), 2016, s. 83-89.
13. Spritzer C.E. i Blinder R.A., *Practical aspects of vascular imaging using MRI*, Critical Reviews in Diagnostic Imaging, 31(2), 1990, s. 145-185.
14. Bulas D., Egloff A., *Benefits and risks of MRI in pregnancy*, Seminars in Perinatology, 37(5), 2013, s. 301-304.
15. Diogo M.C., Glatte S., Binder J., Kiss H., Prayer D., *The MRI spectrum of congenital cytomegalovirus infection*, Prenatal Diagnosis, 40(1), 2020, s. 110-124.
16. Mike A., Kincses Z.T., Vécsei L., *[Magnetic resonance imaging in the course of alemtuzumab and teriflunomide therapy]*, Ideggyogyaszati Szemle, 70(1-2), 2017, s. 15-24.
17. Pruszyński B., *Radiologia. Diagnostyka obrazowa RTG, TK, USG i MR*, wyd. 3, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2014.
18. Plewes D.B., Kucharczyk W., *Physics of MRI: A primer*, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 35(5), 2012, s. 1038-1054.
19. Currie S., Hoggard N., Craven I.J., Hadjivassiliou M., Wilkinson I.D., *Understanding MRI: basic MR physics for physicians*, Postgraduate Medical Journal, 89(1050), 2013, s. 209-223.
20. *MRI From Picture to Proton: 2nd ed.*, AJNR: American Journal of Neuroradiology, 29(6), 2008, s. 50.
21. Weishaupt D., Kochli V.D., Marincek B., Kim E.E., *How Does MRI Work? An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging*, Journal of Nuclear Medicine, 48(11), 2007, s. 1910-1910.
22. Tognarelli J.M., Dawood M., Shariff M.I.F., Grover V.P.B., Crossey M.M.E., Cox I.J., Taylor-Robinson S.D., McPhail M.J.W., *Magnetic Resonance Spectroscopy: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians*, Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 5(4), 2015, s. 320-328.
23. O'Reilly T., Webb A.G., *In vivo T1 and T2 relaxation time maps of brain tissue, skeletal muscle, and lipid measured in healthy volunteers at 50 mT*, Magnetic Resonance in Medicine, 87(2), 2022, s. 884-895.
24. Gallagher T.A., Nemeth A.J., Hacein-Bey L., *An Introduction to the Fourier Transform: Relationship to MRI*, American Journal of Roentgenology, 190(5), 2008, s. 1396-1405.
25. Blüml S., Saunders A., Tamrazi B., *Proton MR Spectroscopy of Pediatric Brain Disorders*, Diagnostics, 12(6), 2022, s. 1462.
26. Brix G., Kolem H., Nitz W.R., Bock M., Huppertz A., Zech C.J., Dietrich O., *Basics of Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy*, Magnetic Resonance Tomography, 2008, s. 3-167.
27. Deelchand D.K., Kantarci K., Öz G., *Improved localization, spectral quality and repeatability with advanced MRS methodology in the clinical setting*, Magnetic resonance in medicine, 79(3), 2018, s. 1241-1250.
28. Weinberg B.D., Kuruva M., Shim H., Mullins M.E., *Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy (MRS) in of brain tumors: from diagnosis to treatment*, Radiologic clinics of North America, 59(3), 2021, s. 349-362.
29. Dhamala E., Abdelkefi I., Nguyen M., Hennessy T.J., Nadeau H., Near J., *Validation of in vivo MRS measures of metabolite concentrations in the human brain*, NMR in Biomedicine, 32(3), 2019, s. 4058.

30. Cecil K.M., *Proton Magnetic Resonance Spectroscopy: Technique for the Neuroradiologist*, Neuroimaging clinics of North America, 23(3), 2013, s. 381-392.
31. Shukla D., Mandal P.K., Ersland L., Grüner E.R., Tripathi M., Raghunathan P., Sharma A., Chaithya G.R., Punjabi K., Splaine C., *A Multi-Center Study on Human Brain Glutathione Conformation using Magnetic Resonance Spectroscopy*, Journal of Alzheimer's Disease, 66(2), s. 517-532.
32. Bonavita S., Di Salle F., Tedeschi G., *Proton MRS in neurological disorders*, European Journal of Radiology, 30(2), 1999, s. 125-131.
33. Tugnoli V., Tosi M., Barbarella G., Ricci R., Calbucci F., Bertoluzza A., *In vitro and in vivo MRS study of human glioma metabolites*, International Journal of Oncology, 11(2), 1997, s. 319-324.
34. Erschbamer M., Oberg J., Westman E., Sitnikov R., Olson L., Spenger C., *1H-MRS in spinal cord injury: acute and chronic metabolite alterations in rat brain and lumbar spinal cord*, The European Journal of Neuroscience, 33(4), 2011, s. 678-688.
35. Kraguljac N.V., McDonald W.M., Widge A.S., Rodriguez C., Tohen M., Nemeroff C.B., *Neuroimaging Biomarkers in Schizophrenia*, The American journal of psychiatry, 178(6), 2021, s. 509-521.
36. Huang W., Alexander G.E., Chang L., Shetty H.U., Krasuski J.S., Rapoport S.I., Schapiro M.B., *Brain metabolite concentration and dementia severity in Alzheimer's disease: a (1)H MRS study*, Neurology, 57(4), 2001, s. 626-632.
37. Ipser J.C., Syal S., Bentley J., Adnams C.M., Steyn B., Stein D.J., *1H-MRS in autism spectrum disorders: a systematic meta-analysis*, Metabolic Brain Disease, 27(3), 2012, s. 275-287.
38. Logothetis N.K., *What we can do and what we cannot do with fMRI*, Nature, 453(7197), 2008, s. 869-878.
39. Amaro E., Barker G.J., *Study design in fMRI: Basic principles*, Brain and Cognition, 60(3), 2006, s. 220-232.
40. Lee M.H., Miller-Thomas M.M., Benzinger T.L., Marcus D.S., Hacker C.D., Leuthardt E.C., Shimony J.S., *Clinical Resting-state fMRI in the Preoperative Setting: Are We Ready for Prime Time?*, Topics in magnetic resonance imaging: TMRI, 25(1), 2016, s. 11-18.
41. Chandra A., Dervenoulas G., Politis M., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, *Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment*, Journal of Neurology, 266(6), 2019, s. 1293-1302.
42. Glover G.H., *Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging*, Neurosurgery clinics of North America, 22(2), 2011, s. 133.
43. Warbrick T., *Simultaneous EEG-fMRI: What Have We Learned and What Does the Future Hold?*, Sensors (Basel, Switzerland), 22(6), 2022, s. 2262.
44. Crofts A., Kelly M.E., Gibson C.L., *Imaging Functional Recovery Following Ischemic Stroke: Clinical and Preclinical fMRI Studies*, Journal of Neuroimaging, 30(1), 2020, s. 5-14.
45. Filippi M. Rocca M.A., *Present and future of fMRI in multiple sclerosis*, Expert Review of Neurotherapeutics, 13(2), 2013, s. 27-31.
46. Eksi Z., Özcan M.E., Cakiroğlu M., Öz C., Aralasmak A., *Differentiation of multiple sclerosis lesions and low-grade brain tumors on MRS data: machine learning approaches*, Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 42(8), 2021, s. 3389-3395.
47. Khosla M., Jamison K., Ngo G.H., Kuceyeski A., Sabuncu M.R., *Machine learning in resting-state fMRI analysis*, Magnetic resonance imaging, 64, 2019, s. 101-121.

Spektroskopia i obrazowanie funkcjonalne Magnetycznego Rezonansu Jądrowego

Streszczenie

MRI umożliwia obrazowanie tkanek i narządów w sposób niemal bezinwazyjny i bezpieczny dla pacjenta, co przyczynia się do zwiększenia zapotrzebowania na coraz większą ilość badań wykorzystujących tę metodę. Opracowanie to ma na celu przybliżenie podstaw obrazowania tkanek z pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), ze szczególnym uwzględnieniem metod MRS i fMRI. Poprzez omówienie podstaw fizycznych, a następnie zastosowania metod MRI czytelnik zapoznaje się ze współczesnymi możliwościami diagnostycznymi. Praca przeglądowa skupia się głównie na wykorzystaniu fMRI oraz MRS w chorobach ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na możliwości diagnostyczne metod z wykorzystaniem NMR, techniki te wciąż będą ulegać rozwojowi oraz implementacji nowych technologii.

Słowa kluczowe: MRS, fMRI, radiologia, neurochirurgia, mózg

Magnetic Resonance spectroscopy and functional imaging

Abstract

MRI enables tissue and organ imaging in a nearly non-invasive and safe way for the patient, which contributes to a rising demand for an increasing number of examinations utilizing this technique. This monograph aims to present the basic principles of tissue imaging using magnetic resonance imaging (MRI), with particular emphasis on magnetic resonance spectroscopy (MRS) and functional MRI (fMRI) techniques. By discussing the physical basics and practical applications of MRI methods, the reader becomes familiar with the modern diagnostic possibilities. This review focuses mainly on the use of fMRI and MRS in central nervous system disorders. Due to the diagnostic potential of NMR-based techniques, these methods will continue to evolve and incorporate new technologies.

Keywords: MRS, fMRI, radiology, neurosurgery, brain

Kraniektomia Dekompresyjna

1. Wprowadzenie

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie najważniejszych badań nad kraniektomią dekompresyjną oraz wytycznych dotyczących tej metody leczenia. Kraniektomia dekompresyjna (DC, ang. *decompressive craniectomy*) jest zabiegiem neurochirurgicznym znajdującym zastosowanie w jednostkach chorobowych przebiegających z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym (ICP, ang. *intracranial pressure*). Celem DC jest zmniejszenie ICP poprzez usunięcie płata kostnego oraz doszycie do opony twardej implantu lub nieszczelne zeszywanie opony twardej. Podstawowymi rodzajami tego zabiegu są kraniektomia podskroniowa, hemikraniektomia, kraniektomia dwuczołowa, kalwariektomia całkowita oraz obustronna kraniektomia czołowo-skroniowa [1, 2]. Czaszka, jako struktura kostna, nie poddaje się odkształceniom, dlatego też wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego prowadzi do ucisku na naczynia i obniżenia ciśnienia perfuzyjnego mózgu – (CPP, ang. *cerebral perfusion pressure*). Powoduje to zmniejszenie mózgowego przepływu krwi (CBF, ang. *cerebral blood flow*) i niedotlenienia tkanki mózgowej, z wtórnym zwiększeniem obrzęku mózgu i wgłobieniem prowadzącym bezpośrednio do śmierci [3]. Po dokonaniu kraniektomii dekompresyjnej następuje obniżenie ICP, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia przepływu krwi w naczyniach odżywiających mózg oraz redukcję wtórnego uszkodzenia mózgu [4].

2. Patofizjologia obrzęku mózgu

Istotą obrzęku mózgu jest nieprawidłowe rozmieszczenie wody w poszczególnych przedziałach ośrodkowego układu nerwowego. Ograniczona pojemność jamy czaszki sprawia, że zwiększenie objętości jej zawartości, po wyczerpaniu możliwości kompensacyjnych, prowadzi do wzrostu ICP. Wyróżnia się dwa rodzaje obrzęku mózgu, tj. obrzęk cytotoksyczny oraz naczynioruchowy. W pierwszym przypadku woda gromadzi się w komórce (w neuronach, astrocytach i mikrogleju), natomiast w drugim w przestrzeni pozakomórkowej [5, 6].

W wyniku niedokrwienia w komórce zaczyna przeważać metabolizm beztlenowy, co powoduje stopniowe wyczerpanie zasobów energetycznych i niewydolność pompy sodowo-potasowej ATP. Niedobór ATP w komórce powoduje wzrostu stężenia w nich jonów Na^+ i przenikanie wody do komórki [7, 8].

Wzrost ciśnienia śródczaszkowego prowadzi do przemieszczenia części mózgowia z fizjologicznego przedziału anatomicznego do innego. Zjawisko to określamy jako wgłobienie mózgu [9].

¹ woźniakoskar@interia.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

² marcin.ciekalski@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

Wyróżniamy takie rodzaje wgłobień, jak:

- wgłobienie zakrętu obręczy pod sierp mózgu – zazwyczaj nie ma uciśnięcia ważnych życiowo struktur;
- wgłobienie we wcięcie namiotu – następuje uciśnięcie toż stronnego konara mózgu, leżących we wcięciu namiotu nerwu okoruchowego i tętnicy tylnej mózgu oraz śródmózgowia;
- wgłobienie w otwór wielki – może do niego dojść wskutek wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, towarzyszącego niektórym guzom nadnamiotowym i, przede wszystkim, w guzach tylnego dołu czaszki. Przemieszczenie pnia mózgu może doprowadzić do wtórnych wylewów krwawych do pnia, tzw. krwotoki Dureta;
- wgłobienie tylne;
- wgłobienie środkowe – dochodzi do napięcia i rozerwania gałęzi przesywających odchodzących od tętnicy podstawnej, zawału i krwotoku do pnia [9].

Doktryna Monro-Kellego głosi, że objętość przestrzeni wewnątrzczaszkowej jest wielkością stałą, stanowiącą sumę trzech składników: tkanek mózgowia (około 80%), krwi (około 12%) i płynu mózgowo-rdzeniowego (około 8% objętości). Zgodnie z tą doktryną przyrost objętości każdego z tych trzech składników odbywa się kosztem pozostałych dwóch [10].

3. Zastosowanie zabiegu w postępowaniu klinicznym

Leczenie obrzęku mózgu jest ściśle uzależnione od przyczyny jego powstania. Terapię rozpoczyna się od leczenia farmakologicznego. Szeroko stosowane są również metody nefarmakologiczne, takie jak: uniesienie głowy do poziomu 30°, hiperwentylacja oraz hipotermia terapeutyczna. Jednak najbardziej skuteczną metodą zmniejszenia obrzęku mózgu jest osmoterapia, czyli obniżenie zawartości wody w przestrzeni pozakomórkowej pozanaczyniowej, poprzez zastosowanie leków osmotycznie czynnych (np. mannitol), co powoduje przemieszczenie wody do kompartymentu wewnątrznaczyniowego. Zabiegowe odbarczenie wykonuje się przypadkowo, gdy inne metody zmniejszenia obrzęku mózgu nie przynoszą korzyści [11, 12]. Metoda jest wykorzystywana w takich jednostkach chorobowych, jak:

- złośliwy obrzęk towarzyszący ostremu udarowi niedokrwiennemu [13];
- ciężkie urazowe uszkodzenie mózgu [14];
- ostry krwiał podtwardówkowy [15];
- krwotok podpajęczynówkowy z obrzękiem [16];
- krwiał śródmózgowy [17];
- ciężkie zapalenie mózgu [18];
- encefalopatia w zespole Reya [19];
- guz mózgu [20].

4. Kraniektomia dekompresyjna w leczeniu udaru niedokrwiennego

Wykorzystanie kraniektomii dekompresyjnej w leczeniu udaru niedokrwiennego ogranicza się do zapobiegania wtórnemu uszkodzeniu mózgu w wyniku złośliwego obrzęku, który rozwija się u 10% pacjentów w 2-4 dobie od wystąpienia pierwszych objawów udaru niedokrwiennego. Ze względu na wysoką śmiertelność metoda ta budzi obawy wśród specjalistów [21]. W celu opracowania wytycznych w opiece nad pacjentami ze złośliwym obrzękiem jako powikłaniem po udarze niedokrwiennym tętnicy śród-

kowej mózgu przeprowadzono szereg randomizowanych badań naukowych tj.: DECIMAL, DESTINY, DESTINY II, HAMLET, HaADFIRST i inne nieopisane w tej publikacji [21-25].

4.1. Badanie DECIMAL (ang. *Investigators, Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction*)

W celu porównania skuteczności leczenia obrzęku towarzyszącego ostremu udarowi niedokrwiennemu w obszarze tętnicy środkowej mózgu przeprowadzono badanie DECIMAL w 13 francuskich ośrodkach neurologicznych [21]. Z powodu braku wystarczających dowodów na przewagę skuteczności leczenia za pomocą kraniektomii dekompresyjnej nad innymi metodami oraz obaw personelu medycznego wobec powikłań związanych z tym zabiegiem w leczeniu złośliwego obrzęku towarzyszącego ostremu udarowi niedokrwiennemu, wykorzystanie tej metody było ograniczone [26]. Kryteriami kwalifikacji był wiek pomiędzy 18 a 55 lat, obszar udaru zajmujący co najmniej 50% obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu w tomografii komputerowej, objętość udaru wynosząca ponad 145 cm³ w obrazowaniu rezonansem magnetycznym z dyfuzją oraz wynik w skali NIHSS (ang. *National Institutes of Health Stroke Scale*) co najmniej 16 punktów. Skala NIHSS jest najbardziej czułą spośród wszystkich skal w wykrywaniu zmian stanu klinicznego u pacjentów z udarem niedokrwiennym w ostrej fazie [27]. Z badania wykluczono pacjentów: z udarem kontratelarnym, z ciężkim wtórnym udarem krwotocznym, z koagulopatią oraz z oczekiwaną długością życia krótszą niż 3 lata, którzy uzyskali ponad 2 punkty w zmodyfikowanej skali Rankina (mRS). Skala mRS jest obecnie najbardziej popularną miarą stanu klinicznego pacjentów z udarem mózgu, która obejmuje 6 kategorii od zera (brak objawów) do pięciu (całkowita fizyczna zależność) [28]. Numer sześć w skali Rankina może być dodany w celu oznaczenia śmierci. Randomizację pacjentów do grupy z leczeniem standardowym i grupy z leczeniem standardowym połączonych z kraniektomią dekompresyjną wykonano w ciągu 24 godzin od wystąpienia pierwszych objawów. Zabieg musiał być wykonany w ciągu 6 godzin od randomizacji oraz 30 godzin od pojawienia się pierwszych objawów udaru u pacjenta, aby włączyć chorego do badania.

Standardowa terapia w obu grupach opierała się na wytycznych *American Stroke Association* z 2003 roku oraz *European Stroke Initiative* z 2000 roku.

Do badania udało się zakwalifikować 38 pacjentów, z czego 20 w wyniku randomizacji włączono do grupy z kraniektomią dekompresyjną, a 18 do grupy tylko z leczeniem niezabiegowym. Średni wiek w obu grupach wynosił 43 lata. Śmiertelność roczna w grupie z kraniektomią dekompresyjną wyniosła 24,7%, a w grupie bez aż 77,5%. Dodatkowo pacjenci z grupy z kraniektomią byli w lepszym stanie klinicznym ocenionym za pomocą zmodyfikowanej skali Rankina. Badanie dostarczyło dowodów, że wśród młodszej grupy pacjentów z obszarem niedokrwienia o obejmującym ponad 145 cm³ objętości tkanki mózgu kraniektomia dekompresyjna ratuje życie. Badanie DECIMAL wykazało duże korzyści z wykonania wczesnej odbarczającej hemikraniektomii w zakresie przeżycia, stanu klinicznego określonego za pomocą skali mRS po 6 i 12 miesiącach obserwacji po kraniektomii [21].

4.2. Badanie DESTINY (ang. *Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery*)

Niższa śmiertelność w złośliwym obrzęku towarzyszącym udarowi niedokrwiennemu wykazana w badaniach na zwierzętach i w seriach przypadków klinicznych, zasugerowała możliwość otrzymania podobnych wyników wśród ludzi. Aby potwierdzić tą tezę niemieccy badacze zaprojektowali badanie kliniczne DESTINY z randomizacją [22]. Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18-60 lat. W kryteriach włączenia znalazły się: wynik w skali NIHSS ponad 18 oraz wykonanie kraniektomii dekompresyjnej pomiędzy 12. a 36. godziną od pojawienia się pierwszych objawów. Wykluczono pacjentów z wynikiem ponad 2 w zmodyfikowanej skali Rankina, z wynikiem w skali GOS (ang. *Glasgow Outcome Scale*) mniejszym niż 6 oraz z przewidywanym czasem przeżycia krótszym niż 3 lata.

Do badania zakwalifikowało się 32 pacjentów, średnia ich wieku wynosiła 44,6 lata. Grupa z samym leczeniem standardowym uzyskała średnią 24 punkty w skali NIHSS w momencie przyjęcia do szpitala, a w grupie z kraniektomią dekompresyjną średni wynik to 21 punktów. 30-dniowa przeżywalność w grupie kontrolnej wyniosła 47%, a w grupie z kraniektomią dekompresyjną 88%. Niestety ze względu na małą liczebność grup nie był to wynik istotny statystycznie. Dodatkowo w grupie z kraniektomią dekompresyjną pacjenci uzyskali mniej punktów w ocenie z zastosowaniem zmodyfikowanej skali Rankina. Pacjentów oceniono również w 6 i 12 miesiącu od randomizacji za pomocą mRS oraz NIHSS. W obu ocenach pacjenci z grupy z kraniektomią dekompresyjną byli w lepszym stanie klinicznym, a różnice w wynikach okazały się istotne statystycznie. Badanie przerwano po osiągnięciu istotnych statystycznie różnic w przeżywalności pomiędzy grupami w 30-dniowym punkcie końcowym, co umożliwiło naukowcom na minimalnej grupie pacjentów potwierdzenie tezy, że hemikraniektomia obniża śmiertelność w obrzęku towarzyszącemu rozległemu udarowi [22].

4.3. Badanie DESTINY II (ang. *Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery II*)

Okolo 50% złośliwych obrzęków towarzyszących udarowi niedokrwiennemu w obrębie tętnicy środkowej mózgu występuje u ludzi po 60. roku życia. W związku z tym zaplanowano badanie DESTINY II, które miało ocenić przydatność kraniektomii dekompresyjnej w leczeniu tej grupy pacjentów. Badanie pozostaje w fazie wykonania, wyniki oraz wnioski nie zostały jeszcze opublikowane. Pacjenci są przydzielani do dwóch zrandomizowanych grup badawczych. Leczenie musi zostać rozpoczęte w ciągu 48 godzin od pierwszych objawów udaru i 6 godzin od randomizacji. Do badania kwalifikowani są pacjenci w wieku 61 lat lub więcej, którzy uzyskali w skali NIHSS ponad 14 punktów w ocenie uszkodzenia półkuli niedominującej i ponad 19 punktów w ocenie uszkodzenia półkuli dominującej oraz z udarem niedokrwiennym zajmującym co najmniej 2/3 obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu oszacowanym w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym. Z badania wyklucza się pacjentów z wynikiem ponad 1 w zmodyfikowanej skali Rankina, z innymi uszkodzeniami mózgu, bez odruchu źrenicznego, z wynikiem mniejszym niż 6 punktów w skali Glasgow, z koagulopatią oraz z przewidywaną długością życia krótszą niż 3 lata.

W związku ze starzeniem się społeczeństwa określenie najkorzystniejszego modelu postępowania u pacjentów po 60. roku życia stanowi ważne zagadnienie dla codziennej

pracy klinicystów. Hemikraniektomia u starszych pacjentów z obrzękiem towarzyszącym udarowi niedokrwiennemu pozostaje kontrowersyjną metodą leczenia. Oczekuje się, że wyniki tego badania pozwolą opracować wytyczne w postępowaniu dla tej grupy pacjentów [23].

4.4. Badanie HAMLET (ang. *Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial*)

Badanie HAMLET miało na celu porównanie skuteczności kraniektomii odbarczającej z leczeniem zachowawczym u pacjentów z obrzękiem towarzyszącym udarowi niedokrwiennemu. Badanie przeprowadzono w 6 holenderskich ośrodkach badawczych w latach 2002–2007. Randomizację wykonano za pomocą algorytmu, który zapobiegał nierównomiernemu rozdzieleniu pacjentów do grup. Badacze nie opracowali jednolitego systemu postępowania niechirurgicznego, a jedynie ogólne zalecenia dla lekarzy prowadzących pacjentów na oddziale intensywnej terapii. Dodatkowo lekarz prowadzący decydował czy leczenie pacjenta przydzielonego do grupy chirurgicznej będzie kontynuowane po zabiegu na oddziale udarowym, czy też pacjent zostanie przekazany na oddział intensywnej terapii. Aby zakwalifikować pacjenta do badania, chory musiał zostać przydzielony do grupy w ciągu 96 godzin od postawienia diagnozy udaru niedokrwiennego tętnicy środkowej mózgu, uzyskać co najmniej 16 punktów w skali NIHSS dla udaru prawostronnego oraz 21 punktów dla udaru lewostronnego, uzyskać w skali śpiączki Glasgow mniej niż 13 pkt dla udaru prawostronnego oraz mniej niż 9 pkt dla udaru lewostronnego, w wynikach tomografii komputerowej mieć zmiany niedokrwiennie zajmujące co najmniej 2/3 powierzchni unaczynienia tętnicy środkowej mózgu oraz być w przedziale wiekowym 18-60 lat. Z badania wykluczono pacjentów: z udarem obejmującym całą półkulę mózgową, ze zmniejszoną świadomością z innej przyczyny niż obrzęk, z niereaktywnymi źrenicami, u których zastosowano alteplazę w ciągu 12 godzin przed randomizacją oraz z oczekiwaną długością życia krótszą niż 3 lata. Średnia wieku pacjentów wynosiła 48,2 lata.

Po zgromadzeniu danych 50 pacjentów z rocznym okresem obserwacji, komitet monitorujący dane uznał, że prawdopodobieństwo uzyskania istotnych statystycznie wyników jest niskie. Mimo to udało się zakwalifikować do badania 64 pacjentów. Ponieważ większość pacjentów została przekazana do centrów prowadzących badania ze szpitali ogólnych, nie wiadomo ilu pacjentów zostało poddanych badaniu przesiewowemu pod kątem włączenia do badania. Badanie HAMLET wykazało zmniejszoną śmiertelność wśród pacjentów poddanych kraniektomii dekompresyjnej w ciągu 96 godzin od pojawienia się pierwszych objawów. Mimo tego w ocenie stanu klinicznego pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. W grupie, u której wykonano kraniektomię dekompresyjną w ciągu 48 godzin od pierwszych objawów udaru, uzyskano znacznie lepsze wyniki w ocenie stanu klinicznego za pomocą skali mRS [24].

4.5. Badanie HeADDFIRST (ang. *Hemicraniectomy and Durotomy Upon Deterioration From Infarction-Related Swelling Trial*)

Celem badania była ocena korzyści wynikających z chirurgicznej dekompresji w leczeniu obrzęku mózgu wywołanego przez nadnamiotowy udar mózgu. Badanie przeprowadzono w 20 ośrodkach amerykańskich. Do badania kwalifikowano pacjentów

w wieku 18-75 lat, z wynikiem w skali NIHSS większym lub równym 18 punktów oraz z wynikiem tomografii komputerowej wskazującym na jednostronny udar w obszarze zaopatrywanym przez tętnicę środkową mózgu. Pacjenci, u których w ciągu 96 godzin od wystąpienia udaru doszło do przesunięcia szczyzynki o ponad 4 mm lub przegrody przezroczystej o ponad 7,5 mm, zostali w wyniku randomizacji zakwalifikowani do wykonania kraniektomii dekompresyjnej lub kontynuowali leczenie standardowe. Stan kliniczny pacjentów oceniano trzykrotnie w 21, 90 i 180 dobie od zaszeregowania do grupy, za pomocą zmodyfikowanej skali Rankina, skali GOS-E, skali NIHSS oraz wskaźnika Barthel. Chorzy w trakcie oceny mieli założone czepki, które miały ukryć ślady po operacji. Do badania udało się zakwalifikować 26 pacjentów spośród 4909 przebadanych. Z powodu wycofania się 2 pacjentów, 14 pacjentów przeszło leczenie chirurgiczne, a 10 kontynuowało standardowe leczenie. Śmiertelność w 21 dobie wynosiła 40% w grupie ze standardowym leczeniem oraz 21% w grupie chirurgicznej. Niestety nie był to wynik istotny statystycznie ze względu na małą grupę badanych. W 180. dobie śmiertelność w grupie ze standardowym leczeniem pozostała na tym samym poziomie, za to w grupie z wdrożonym leczeniem chirurgicznym wzrosła do 36%. Kryteria randomizacji zastosowane w badaniu HeADDFIRST skutecznie rozdzielały pacjentów do grup z niskim i wysokim ryzykiem zgonu z powodu rozległego udaru niedokrwiennego mózgu. Niższa śmiertelność w grupie leczonej niezabiegowo w porównaniu do wyników pacjentów z grup niezabiegowych z innych badań sugeruje możliwą korzyść ze standaryzacji postępowania medycznego [25].

5. Kraniektomia dekompresyjna w urazach mózgu

Uraz mózgu (TBI, ang. *traumatic brain injury*) może spowodować krwiaki śródczaszkowe, stłuczenia, rozlany obrzęk mózgu oraz wodogłowie. Uszkodzenia te wywołują wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, co wiąże się z niedotlenieniem mózgu. W celu opracowania wytycznych w opiece nad pacjentami z TBI przeprowadzono m.in. badania DECRA oraz RESCUEicp [3, 30].

5.1. Badanie DECRA (ang. *Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury*)

Celem badania DECRA było porównanie standardowej opieki z kraniektomią dekompresyjną w leczeniu pacjentów po ciężkim rozproszonym urazowym uszkodzeniu mózgu i wynikłym z tego nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym, które nie reagowało na leczenie farmakologiczne. Standardowa opieka polegała na postępowaniu zgodnie z wytycznymi *Brain Trauma Foundation* z 1995 roku. Badanie to przeprowadzono na grupie 155 pacjentów w 15 szpitalach na terenie Australii, Nowej Zelandii i Arabii Saudyjskiej w latach 2002-2010. Kryteriami włączenia do badania były: wiek pacjenta pomiędzy 15 a 59 lat, ciężki nieprzeszywający uraz głowy, wynik od 3 do 8 w skali Glasgow lub wynik III w skali Marshalla. Kryteriami wykluczenia były: rozszerzone, niereaktywne źrenice, uraz kręgosłupa lub zatrzymanie krążenia na miejscu wypadku. Wszystkim pacjentom monitorowano ciśnienie wewnątrzczaszkowe za pomocą zewnętrznego drenażu komorowego lub cewnika śródmiaższowego [3]. Przy wzroście ciśnienia ponad 20 mmHg chorzy otrzymywali leczenie za pomocą sedacji, normalizacji parcjalnego ciśnienia dwutlenku węgla w tętnicach podawania mannitolu lub hipertonicznego roztworu chlorku sodu, blokady nerwowo-mięśniowej i zewnętrznego drenażu komór

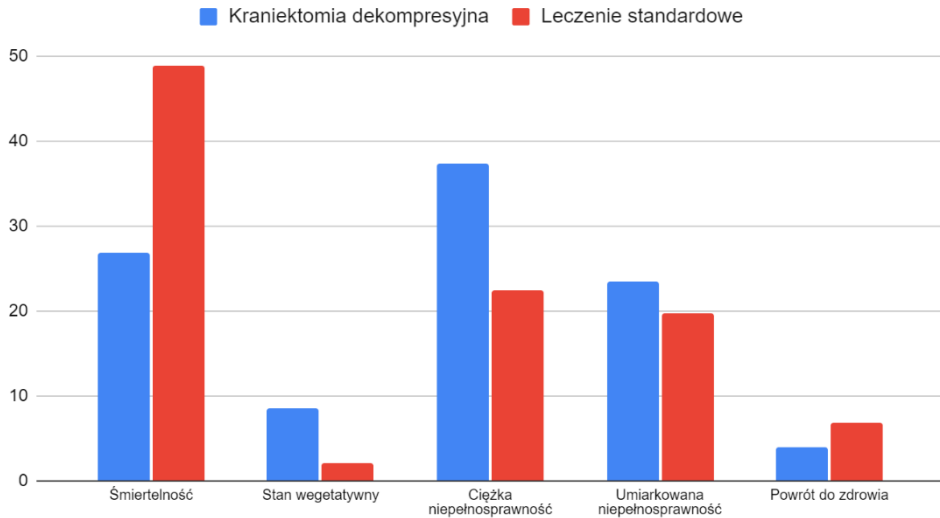
[31]. W ciągu 72 godzin hospitalizacji losowo przydzielano pacjentów do kontynuowania standardowej terapii lub zastosowania kraniektomii dekompresyjnej [3]. Zastosowano wystandaryzowany model zabiegu polegający na wykonaniu dużej kraniektomii dwuczółowo-skroniowo-ciemieniowej z obustronnym otwarciem opony twardej, w celu obniżenia ciśnienia śródczaszkowego [30]. Nie rozdzielano zatoki strzałkowej i sierpa mózgu. Wyciętą kość przechowywano w temperaturze -70°C lub w podskórnym worku brzuszny, aby po ustąpieniu obrzęku odtworzyć ciągłość czaszki. W grupie pacjentów poddanych kraniektomii dekompresyjnej wykazano niższe ciśnienia śródczaszkowe w trakcie dalszej hospitalizacji, krótszy pobyt na oddziale intensywnej terapii oraz krótszy czas mechanicznej wentylacji w porównaniu do grupy poddanej standardowej opiece. Jednakże u pacjentów po kraniektomii dekompresyjnej częściej występowało wodogłowie. W grupie tej ocenianej po 6 miesiącach od zabiegu mediana w skali GOS-E wynosiła 3 w porównaniu do wyniku równego 4 u pacjentów poddanych standardowej terapii. Wskaźnik zgonu w obu grupach wyniósł odpowiednio 18% i 19%. Przyczyną tego stanu rzeczy może być zastosowanie obustronnej kraniektomii dekompresyjnej, którą cechuje więcej powikłań niż po zabiegu jednostronnym. U pacjentów z ciężkim rozlanym urazowym uszkodzeniem mózgu i opornym na leczenie nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym wczesna kraniektomia odbarczająca zmniejsza ciśnienie śródczaszkowe oraz długość pobytu na OIT, ale wiązała się z gorszym stanem klinicznym chorych [3].

5.2. Badanie RESCUEicp (ang. *Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension for the RESCUEicp Trial Collaborators*)

Celem badania było określenie wpływu kraniektomii dekompresyjnej na wyniki kliniczne pacjentów z opornym na leczenie pourazowym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym. Kryteriami kwalifikacji do badania był wiek 10-65 lat i ciśnienie śródczaszkowe powyżej 25 mmHg utrzymujące się przez 1 do 12 godzin. Wykluczono pacjentów z obustronnie rozszerzonymi żrenicami, skazą krwotoczną lub urazem zbyt ciężkim, aby pacjent mógł przeżyć. Zastosowano 3-etapowy model postępowania. W pierwszym etapie w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego stosowano sedację oraz uniesienie głowy. Etap drugi polegał na: wykonaniu wentrykulostomii (jeśli zewnętrzny dren komorowy nie został już wprowadzony do monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego), farmakologicznym podwyższeniu ciśnienia krwi, osmoterapii oraz wywołaniu u pacjenta umiarkowanej hipokapnii (30-34 mmHg) i hipotermii terapeutycznej ($>34^{\circ}\text{C}$). W etapie trzecim, jeśli ciśnienie utrzymywało się wciąż na poziomie 25 mmHg i więcej, pacjentów przydzielano losowo do dwóch grup. Pierwsza grupa to pacjenci zakwalifikowani do kraniektomii odbarczającej i kontynuacji terapii zachowawczej, a druga grupa to pacjenci, u których kontynuowano terapię zachowawczą z możliwością zastosowania barbituranów. U pacjentów z pierwszej grupy stosowano dwa rodzaje kraniektomii w zależności od rodzaju obrzęku mózgu, przy jednostronnym obrzęku hemikraniektomię, a przy rozlanym obrzęku kraniektomię dwuczółową [30]. Ocenę obu grup poddanych kraniektomii lub leczeniu zachowawczemu, wykonano po 6 miesiącach za pomocą skali GOS-E [31]. W grupie po kraniektomii śmiertelność wyniosła 26,9%. W stanie wegetatywnym pozostawało 8,5% pacjentów, uzależnionych od opieki osób trzecich było 21,9%, 15,4% pacjentów miało niepełnosprawność w stopniu znacznym, ale samodzielnie wykonywało obowiązki domowe, z umiarkowaną nie-

pełnosprawnością pozostawało 23,4%; a 4,0% chorych powróciło do zdrowia. Za to w grupie poddanej terapii zachowawczej śmiertelność wynosiła 48,9%; w stanie wegetatywnym pozostawało 2,1% pacjentów; uzależnionych od opieki osób trzecich było 14,4% chorych, 8,0% pacjentów miało niepełnosprawność w stopniu znacznym, ale samodzielnie wykonywało obowiązki domowe; umiarkowaną niepełnosprawność wykazywało 19,7% chorych, natomiast powróciło do zdrowia 6,9% pacjentów [30].

Wyniki pacjentów po 6 miesiącach

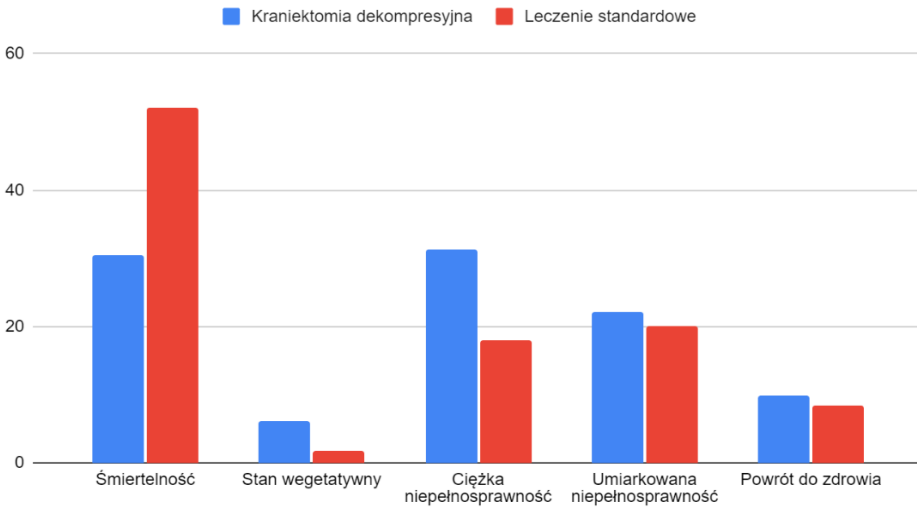


Wykres 1. Stan kliniczny pacjentów po 6 miesiącach od randomizacji. Źródło: opracowanie własne na podstawie [30]

Stan pacjentów oceniono również 12 miesięcy po randomizacji i wykonaniu zabiegu kraniektomii. W grupie poddanej kraniektomii odbarczającej śmiertelność wynosiła 30,4%. Wśród osób, które przeżyły, 6,2% pacjentów pozostawało w stanie wegetatywnym, u 31,4% pacjentów wystąpiła ciężka niepełnosprawność, a u 22,2% umiarkowana niepełnosprawność, 9,8% leczonych powróciło do zdrowia. W porównaniu z wynikami grupy poddanej leczeniu zachowawczemu, w której śmiertelność wynosiła 52%, w stanie wegetatywnym pozostawało 1,7% pacjentów, 17,9% i 20,1% pacjentów miało odpowiednio ciężką i umiarkowaną niepełnosprawność i tylko 8,4% powróciło do zdrowia [30].

Badacze oszacowali, że zastosowanie kraniektomii u 100 pacjentów pozwala uratować 22 chorych, z czego po roku 5 chorych pozostaje w stanie wegetatywnym, 13 ma ciężką niepełnosprawność, a u 4 wystąpiła mała niepełnosprawność. Grupa pacjentów, u których wykonano kraniektomię, po 6 miesiącach charakteryzowała się niższą śmiertelnością, lecz wyższym odsetkiem pacjentów pozostających w stanie wegetatywnym. Odsetki pacjentów z umiarkowaną niepełnosprawnością oraz znacznym powrotem do zdrowia były podobne w obu grupach [30].

Wyniki pacjentów po 12 miesiącach



Wykres 2. Stan kliniczny pacjentów po 12 miesiącach od randomizacji. Źródło: opracowanie własne na podstawie [30]

6. Zalecenia *Brain Trauma Foundation* dotyczące kraniektomii dekompresyjnej z 2020 roku

Kraniektomia odbarczająca stanowi ważny element walki ze wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego jako powikłaniem po urazowym uszkodzeniu mózgu. W celu potwierdzenia wyższej skuteczności tej metody nad metodami zachowawczymi wykonano badanie DECRA oraz RESCUEicp, na podstawie których oparto zalecenia *Brain Trauma Foundation* z 2020 roku na poziomie IIA (poziom IIA – podtyp badania eksperymentalnego o poprawnie zaprojektowanej klinicznie próbie z randomizacją).

Zalecenia w celu redukcji śmiertelności:

- *W celu obniżenia śmiertelności i korzystnych wyników zaleca się wykonanie wtórnej kraniektomii dekompresyjnej w późnym, opornym na leczenie podwyższeniu ICP.*
- *Wtórna kraniektomia dekompresyjna wykonywana we wczesnym, opornym na leczenie podwyższeniu ICP nie jest zalecana w celu redukcji śmiertelności i poprawy stanu klinicznego.*
- *W celu zmniejszenia śmiertelności i poprawy stanu klinicznego pacjentów z ciężkim TBI zaleca się kraniektomię dekompresyjną czołowo-skroniową (o wymiarach nie mniejszej niż 12 × 15 cm lub 15 cm).*

Zalecenia w celu kontroli ciśnienia wewnątrzczaszkowego:

- *Wtórna kraniektomia dekompresyjna, wykonywana jako leczenie wczesnego lub późnego, opornego na leczenie podwyższenia ICP, zmniejsza ICP i skraca czas trwania intensywnej terapii, chociaż związek między obniżeniem ICP a korzystnym wynikiem leczenia nie jest jednoznacznie potwierdzony [34].*

7. Polskie zalecenia z 2019 roku – Polski Przegląd Neurologiczny

W leczeniu obrzęku mózgu w urazach czaszkowo-mózgowych należy rozważyć kraniektomię dekompresyjną, gdy:

- po usunięciu krwaka wewnątrzczaszkowego, mózg ulega obrzękowi i wydostaje się poza blaszkę wewnętrzną kości pokrywy czaszki;
- istnieją radiologiczne przesłanki świadczące o postępującym obrzęku mózgu po operacji, na przykład współistnienie stłuczenia mózgu lub krwaka śródmózgowego;
- powstaje efekt masy (>5 mm) u pacjentów z samym stłuczeniem albo krwakiem śródmózgowym, który nie będzie usuwany;
- wystąpi oporny na leczenie farmakologiczne pourazowy obrzęk mózgu.

W przypadku pogorszenia stanu świadomości (spadek w skali Glasgow [GCS, ang. *Glasgow Coma Scale*] o >2 pkt.), a w badaniu tomografii komputerowej głowy progresja radiologiczna (narastanie efektu masy) wywołana opornym na leczenie farmakologiczne obrzękiem mózgu po przebytej kraniotomii z powodu krwaka wewnątrzczaszkowego zaleca się wykonanie wtórnej kraniektomii dekompresyjnej. Kraniektomia dekompresyjna nie jest zalecana jako metoda leczenia krwaków nadoponowych. Brak jest dowodów na to czy wykonanie pierwotnej kraniektomii dekompresyjnej poprawia rokowanie pacjenta z ostrym krwakiem podtwardówkowym w przypadku, gdy mózg jest wyraźnie obrzęknięty, ale nie wybrzusza się. Zawsze wraz z kraniektomią dekompresyjną należy wykonać plastykę oponowo-powięziową [35].

8. Podsumowanie

Badania DESTINY, DECIMAL, HAMLET oraz HeADDFIRST udowodniły, że zastosowanie kraniektomii w leczeniu złośliwego obrzęku jako powikłania udaru niedokrwienego w obszarze tętnicy środkowej mózgu skutecznie obniża ciśnienie wewnątrzczaszkowe, zmniejsza śmiertelność oraz poprawia rokowania wobec stanu klinicznego pacjentów. Skuteczność terapeutyczna zastosowania tej metody zależy od wieku pacjenta i czasu wykonania zabiegu [23-26].

W badaniach DECRA oraz RESCUEicp porównano efekty leczenia standardowego z leczeniem połączonym z wykonaniem kraniektomii dekompresyjnej u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym z powodu urazu mózgu. W badaniu DECRA zastosowanie kraniektomii dekompresyjnej nie obniżyło śmiertelności ani nie poprawiało stanu klinicznego pacjentów. W badaniu RESCUEicp udowodniono, że kraniektomia obniża śmiertelność, lecz nie poprawia rokowań wobec stanu klinicznego pacjentów, którzy przeżyją [3, 30]. Kraniektomia dekompresyjna jest skuteczną metodą leczenia chirurgicznego obrzęku towarzyszącemu udarowi niedokrwieniemu [23-26]. Brak jest jednak dowodów na wystąpienie korzyści po zastosowaniu tej metody wśród pacjentów z pourazowym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym [3, 30].

Literatura

1. Polin R.S., Shaffrey M.E., Bogaev C.A., Tisdale N., Germanson T., Bocchicchio B., Jane J.A., *Decompressive bifrontal craniectomy in the treatment of severe refractory posttraumatic cerebral edema*, *Neurosurgery*, 41, 1997, s. 84-92.
2. Gaab M.R., Rittierodt M., Lorenz M., Heissler H.E., *Traumatic brain swelling and operative decompression: a prospective investigation*, *Acta Neurochir*, 51, 1990, s. 326-328.

3. Cooper D.J., Rosenfeld J.V., Murray L., Arabi Y.M., Davies A.R., D'Urso P., Kossmann T., Ponsford J., Seppelt I., Reilly P., Wolfe R., *Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury*, N Engl J Med., 364, 2011, s. 1493-502.
4. Gower D.J., Lee K.S., McWhorter J.M., *Role of subtemporal decompression in severe closed head injury*, Neurosurgery, 23, 1988, s. 417-422.
5. Simard J.M., Kent T., Chen M., *Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications*, Lancet Neurol, 6(3), 2007, s. 258-268.
6. Marmarou A., *A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema*, Neurosurg Focus, 2007.
7. Yang G.Y., Chen S.F., Kinouchi H., *Edema, cation content, and ATPase activity after middle cerebral artery occlusion in rats*, Stroke, 23(9), 1992, s. 1331-1336.
8. Kozubski W., Liberski P.P., *Neurologia. Podręcznik dla studentów medycyny*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006, s. 469-470, 587-588.
9. Mokri B., *The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion*, Neurology, 56 (12), 2001, s. 1746-8.
10. Feldman Z., Kanter M.J., Robertson C.S., *Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head-injured patients*, J Neurosurg, 76(2), 1992, s. 207-211.
11. Carney N., Totten A.M., O'Reilly C., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition*, Neurosurgery, 80(1), 2017, s. 6-15.
12. Alexander E., Ball M.R., Laster D.W., *Subtemporal decompression: radiological observations and current surgical experience*, Br J Neurosurg, 1, 1987, s. 427-433.
13. Dam Hieu P., Sizun J., Person H., Besson G., *The place of decompressive surgery in the treatment of uncontrollable post-traumatic intracranial hypertension in children*, Child's Nerv Syst, 12, 1996, s. 270-275.
14. Bhat A.R., Kirmani A.R., Wani M.A., *Decompressive craniectomy with multi-dural stabs – a combined (SKIMS) technique to evacuate acute subdural hematoma with underlying severe traumatic brain edema*, Asian J Neurosurg., 8, 2013, s. 15-20.
15. Schizodimos T., Soulountsi V., Iasonidou C., Kapravelos N., *An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit*, Journal of Anesthesia, 34(5), 2020, s. 741-757.
16. Hutchinson P.J., Koliass A.G., Timofeev I.S., Corteen E.A., Czosnyka M., Timothy J., Anderson I., Bulters D.O., Belli A., Eynon C.A., Wadley J., Mendelow A.D., Mitchell P.M., Wilson M.H., Critchley G., Sahuquillo J., Unterberg A., Servadei F., Teasdale G.M., Pickard J.D., Menon D.K., Murray G.D., Kirkpatrick P.J., *Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension*, N Engl J Med., 375, 2016, s. 1119-1130.
17. Schwab S., Junger E., Spranger M., Dorfler A., Albert F., Steiner H.H., Hacke W., *Craniectomy: an aggressive treatment approach in severe encephalitis*, Neurology, 48, 1997, s. 412-417.
18. Ausman J.I., Rogers C., Sharp H.L., *Decompressive craniectomy for the encephalopathy of Reye's syndrome*, Surg. Neurol., 6, 1976, s. 97-99.
19. Spiller W.G., Frazier C.H., *Cerebral decompression: palliative operations in the treatment of tumors of the brain, based on the observation of fourteen cases*, JAMA, 47, 1906, s. 679-683.
20. Vahedi K., Vicaut E., Mateo J., Kurtz A., Orabi M., Guichard J.P., Boutron C., Couvreur G., Rouanet F., Touzé E., Guillon B., Carpentier A., Yelnik A., George B., Payen D., Bousser M.G., *DECIMAL Investigators, Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial)*, Stroke, 38(9), 2007.

21. Jüttler E., Schwab S., Schmiedek P., Unterberg A., Hennerici M., Woitzik J., Witte S., Jenetzky E., Hacke W., *Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY)*, Stroke, 38(9), 2007.
22. Jüttler E., Bösel J., Amiri H., Schiller P., Limprecht R., Hacke W., Unterberg A., *DESTINY II: Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery II*, International Journal of Stroke, 6, 2011, s. 79-86.
23. Hofmeijer J., Kappelle L.J., Algra A., Amelink G.J., van Gijn J., van der Worp H.B., *Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial*, Lancet Neurology, 8, 2009, s. 326-333.
24. Frank J.I., Schumm L.P., Wroblewski K., Chyatte D., Rosengart A.J., Kordeck C., Thisted R.A., *Hemicraniectomy and Durotomy Upon Deterioration From Infarction-Related Swelling Trial (HeADDFIRST): A Randomized Pilot Clinical Trial*, Stroke, 45(3), 2014, s. 781-787.
25. Rengachary S.S., Batnitzky S., Morantz R.A., Arjunan K., Jeffries B., *Hemicraniectomy for acute massive cerebral infarction*, Neurosurgery, 8, 1981, s. 321-328.
26. Lyden P.D., Lu M., Levine S.R., Brott T.G., Broderick J., *NINDS rtPA Stroke Study Group (2001), A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials. Preliminary reliability and validity*, Stroke, 32, 1310-1317.
27. Stroke. 2007 Mar; 38(3): 1091-6. doi: 10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6. Epub 2007 Feb 1. *Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis Jamie L Banks 1, Charles A Marotta Affiliations expand PMID: 17272767.*
28. Morley N.C., Berge E., Cruz-Flores S., Whittle I.R., *Surgical decompression for cerebral oedema in acute ischaemic stroke*, Cochrane Database Syst Reviews, 3, 2002.
29. Hutchinson P.J., Koliass A.G., Timofeev I.S., Corteen E.A., Czosnyka M., Timothy J., Anderson I., Bulters D.O., Belli A., Eynon C.A., Wadley J., Mendelow A.D., *Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension for the RESCUEicp Trial Collaborators*, N Engl J Med., 375, 2016, s. 1119-1130.
30. Bratton S.L., Chestnut R.M., Ghajar J., McConnell Hammond F.F., Harris O.A., Hartl R., Manley G.T., Nemecek A., Newell D.W., Rosenthal G., Schouten J., Shutter L., Timmons S.D., Ullman J.S., Videtta W., Wilberger J.E., Wright D.W., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VII. Intracranial pressure thresholds*, J Neurotrauma, 2007, 24: Suppl. 1, s. S5-S58.
31. Cooper D.J., Rosenfeld J.V., Murray L., Wolfe R., Ponsford J., Davies A., D'Urso P., Pellegrino V., Malham G., Kossmann T., *Early decompressive craniectomy for patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension – a pilot randomized trial*, J Crit Care, 23, 2008, s. 387-393.
32. Timofeev I., Santarius T., Koliass A.G., Hutchinson P.J.A., *Decompressive craniectomy – operative technique and perioperative care*, Adv Tech Stand Neurosurg, 38, 2012, s. 115-136.
33. Hawryluk G.W.J., Rubiano A.M., Totten A.M., O'Reilly C., Ullmana J.S., Bratton S.L., Chesnut R., Harris O.A., Kisson N., Shutter L., Tasker R.C., Vavilala M.S., Wilberger J., Wright D.W., Lumba-Brown A., Gadzar J., *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations*, Neurosurgery, 87(3), 2020, s. 427-434.
34. Wiśniewski K., Posmyk B.J., Bryl M., Bobeff E.J., Wójcik R., Kowalczyk P., Jaskólski D.J., *Obrzęk mózgu u chorych po urazach czaszkowo-mózgowych*, Polski Przegląd Neurologiczny, 15(3), 2019, s. 151-160.

Kraniektomia dekompresyjna

Streszczenie

Kraniektomia dekompresyjna jest zabiegiem mającym na celu obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Randomizowane badania DESTINY, DECIMAL, HAMLET oraz HeADDFIRST miały na celu porównanie skuteczności niezabiegowego postępowania z kraniektomią dekompresyjną w leczeniu złośliwego obrzęku jako powikłania udaru niedokrwiennego. Wyniki tych badań sugerują, że kraniektomia dekompresyjna zmniejsza śmiertelność i poprawia stan kliniczny pacjentów. Badania DECRA oraz RESCUEicp przeprowadzono w celu opracowania wytycznych dla leczenia obrzęku mózgu w urazach czaszkowo-mózgowych. Pacjenci poddani kraniektomii dekompresyjnej w badaniu DECRA nie odnieśli korzyści w porównaniu do standardowego leczenia. W badaniu RESCUEicp śmiertelność pacjentów była niższa wśród chorych poddanych kraniektomii dekompresyjnej.

Słowa kluczowe: kraniektomia dekompresyjna, udar mózgu, udar niedokrwieny

Decompression Craniectomy

Abstract

Decompression craniectomy is a procedure to reduce intracranial pressure. The randomized trials DESTINY, DECIMAL, HAMLET and HeADDFIRST were designed to compare the efficacy of non-surgical management with decompression craniectomy in the treatment of malignant edema as a complication of ischemic stroke. The results of these studies suggest that decompression craniectomy reduces mortality and improves the clinical condition of patients. The DECRA and RESCUEicp studies were conducted to develop guidelines for the treatment of cerebral edema in craniocerebral trauma. Patients undergoing decompression craniectomy in the DECRA study did not benefit compared to standard treatment. In the RESCUEicp study, patient mortality was lower among patients who underwent decompression craniectomy.

Keywords: decompression Craniectomy, traumatic brain injury, ischemic stroke

Indeks Autorów

Błażejczyk I.	75
Ciekalski M.	147, 160
Henek T.	46, 53, 64, 91
Iwan M.	27, 38, 114, 129
Kania K.	46, 53, 64, 91
Kilian T.	46, 53, 64, 91
Koperczak A.	9, 19, 81, 140
Krawczyk K.	46, 53, 64, 91
Kuca M.	9, 19, 81, 140
Kwiatkowska M.	99
Laskowski M.	9, 19, 81, 140
Łopyta-Mirocha M.	99
Ryguła I.	27, 38, 114, 129
Szymczuk B.	27, 38, 114, 129
Tykwa W.	27, 38, 114, 129
Woźniak O.	147, 160