

# **Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce**

## **Nauki medyczne i nauki o zdrowiu**

Medycyna i technologia



[www.mlodzinaukowcy.com](http://www.mlodzinaukowcy.com)

Poznań 2019

**Redakcja naukowa**

dr inż. Jędrzej Nyćkowiak, UPP

dr hab. Jacek Leśny prof. UPP

**Wydawca**

Młodzi Naukowcy

[www.mlodzinaukowcy.com](http://www.mlodzinaukowcy.com)

[wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com](mailto:wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com)

**ISBN (całość 978-83-66139-18-3)**

**ISBN (wydanie online 978-83-66139-91-6)**

**ISBN (wydanie drukowane 978-83-66139-92-3)**

Ilość znaków w książce: 505 tys.

Ilość arkuszy wydawniczych: 12.6

Data wydania: kwiecień 2019

Niniejsza pozycja jest monografią naukową. Jej rozdziały zostały wydrukowane zgodnie z przesłanymi tekstami po ich zaakceptowaniu przez recenzentów. Odpowiedzialność za zgodne z prawem wykorzystanie użytych materiałów ponoszą autorzy poszczególnych rozdziałów.

## Spis treści

<b>1. Współczesne spojrzenie na starość w aspekcie medycznym, psychologicznym i ekonomiczno- społecznym</b>	<b>7</b>
<i>Weronika Cyganik, Marzena Mańdziuk, Helena Bartyzel- Lechforowicz, Maciej Kochman, Justyna Materna</i>	
<b>2. The multi-immobilization strategies in enzymatic biocatalysis– a review</b>	<b>13</b>
<i>Katarzyna Czyżewska</i>	
<b>3. Xylan hydrolysis. Immobilization methods of xylan degrading enzymes – a review</b>	<b>19</b>
<i>Katarzyna Czyżewska</i>	
<b>4. Zarządzanie bezpieczeństwem zdrowotnym w pracy zawodowej</b>	<b>24</b>
<i>Mateusz Grajek, Dorota Szałabska, Karolina Sobczyk, Karolina Jędrzysek, Sylwia Jaruga</i>	
<b>5. Wpływ pola elektromagnetycznego na zdrowie człowieka</b>	<b>32</b>
<i>Mateusz Grajek, Karolina Jędrzysek, Dorota Szałabska, Karolina Sobczyk, Sylwia Jaruga</i>	
<b>6. Rola domów pomocy społecznej w kontekście starzejącego się społeczeństwa</b>	<b>39</b>
<i>Mateusz Grajek, Dorota Szałabska, Karolina Sobczyk, Karolina Jędrzysek, Sylwia Jaruga</i>	
<b>7. Technologie przyrostowe w inżynierii biomedycznej– przegląd literatury</b>	<b>45</b>
<i>Viktoria Hoppe, Grzegorz Treter, Szymczyk Patrycja</i>	
<b>8. Biomateriały do zastosowań inżynierii biomedycznej na przykładzie stopów tytanu nowej generacji – przegląd piśmiennictwa</b>	<b>52</b>
<i>Hoppe Viktoria, Szymczyk Patrycja</i>	
<b>9. Extensive review on the application of nanoparticles in medicine</b>	<b>58</b>
<i>Anna Krętowska, Jowita Bianka Kamińska, Cezary Adam Grunwald, Marlena Tynecka</i>	
<b>10. Zastosowanie arteterapii w rehabilitacji osób przebywających na detencji w klinice psychiatrii sądowej</b>	<b>63</b>
<i>Paweł Leśniewski</i>	
<b>11. Degradacja kompozytów stomatologicznych i jej konsekwencje</b>	<b>69</b>
<i>Łysik Dawid</i>	
<b>12. Zastosowania polikaprolaktenu w medycynie</b>	<b>75</b>
<i>Łysik Dawid</i>	
<b>13. Białko Klotho w chorobach sercowo-naczyniowych</b>	<b>81</b>
<i>Olejniak Agnieszka, Krzywonos-Zawadzka Anna, Banaszekiewicz Marta, Bil-Lula Iwona</i>	
<b>14. Analiza impedancji bioelektrycznej - nowoczesne narzędzie oceny składu ciała</b>	<b>87</b>
<i>Popiołek Joanna, Małecka-Massalska Teresa</i>	
<b>15. Fizjologiczne podstawy leczenia zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego</b>	<b>93</b>
<i>Joanna Popiołek, Grzegorz Kalisz, Monika Kusz, Adam Alzubedi, Tomasz Chromiński, Tomasz Klecha, Ryszard Grzywna</i>	
<b>16. Optymalizacja wzorca oddechowego pacjenta jako istotny element kompleksowego postępowania fizjoterapeutycznego</b>	<b>99</b>
<i>Śliwiński Maciej, Hałoń-Gołąbek Małgorzata, Zaręba Wojciech, Hansdorfer-Korzon Rita, Korzon Aleksandra, Pietrzak Jakub, Moćkun Joanna</i>	

<b>17. Znaczenie kinezyterapii w kompleksowym leczeniu fizjoterapeutycznym pacjentek po mastektomii</b>	<b>105</b>
<i>Śliwiński Maciej, Zaręba Wojciech, Hansdorfer-Korzon Rita, Ostrowska Paulina, Korzon Aleksandra, Pietrzak Jakub, Moćkun Joanna</i>	
<b>18. Kompleksowa tablica rehabilitacyjna usprawniająca i kontrolująca funkcje czynnościowe kończyn górnych</b>	<b>111</b>
<i>Anna Tomaszewska, Aleksandra Antoniuk, Urszula Jurkowicz</i>	
<b>19. Oprogramowanie dla technologii addytywnych w biomedycynie - przegląd literatury</b>	<b>117</b>
<i>Grzegorz Treter, Grzegorz Stefański, Patrycja Szymczyk</i>	
<b>20. Entrapment in hydrogel matrices – a mini-review</b>	<b>124</b>
<i>Natalia Wasiak, Karolina Labus</i>	
<b>21. Hydrogels in food industry</b>	<b>130</b>
<i>Wasiak Natalia, Labus Karolina</i>	

Przedmowa

Szanowni Państwo, wydawnictwo „Młodzi Naukowcy” oddaje do rąk czytelnika kolekcję monografii. Znajdują się tutaj pozycje dotyczące nauk przyrodniczych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu, nauk technicznych i inżynierskich oraz szeroko pojętych nauk humanistycznych i społecznych.

W prezentowanych monografiach poruszany jest szeroki przekrój zagadnień, jednak każda z osobna składa się z kilkunastu rozdziałów, spójnych tematycznie, dających jednocześnie bardzo dobry przegląd tematyki naukowej jaką zajmują się studenci studiów doktoranckich lub ich najmłodszy absolwenci, którzy uzyskali już stopień doktora.

Czytelnikom życzymy wielu przemyśleń związanych z tematyką zaprezentowanych prac. Uważamy, że doktoranci i młodzi badacze z pasją i bardzo profesjonalnie podchodzą do swojej pracy, a doświadczenie jakie nabierają publikując prace w monografiach wydawnictwa „Młodzi Naukowcy”, pozwoli im udoskonalać swój warsztat pracy. Dzięki temu, z pewnością wielu autorów niniejszych prac, z czasem zacznie publikować prace naukowe w prestiżowych czasopismach. Przyczyni się to zarówno do rozwoju nauki, jak i każdego autora, budując jego potencjał naukowy i osobisty.

*Redakcja*



## **1. Współczesne spojrzenie na starość w aspekcie medycznym, psychologicznym i ekonomiczno- społecznym**

Modern look at old age in the aspect medical, psychological economic and social

Weronika Cyganik<sup>(1)</sup>, Marzena Mańdziuk<sup>(1)</sup>, Helena Bartyzel- Lechforowicz<sup>(2)</sup>, Maciej Kochman<sup>(2)</sup>, Justyna Materna<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Katedra Fizjoterapii, Wydział Medyczny, Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania z siedzibą w Rzeszowie,

<sup>(2)</sup> Katedra i Klinika Rehabilitacji i Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

Weronika Cyganik: wcyganik@wsiz.rzeszow.pl

Słowa kluczowe: starość, jakość życia, wykluczenie

### **Streszczenie**

Żyjemy w czasach dużych zagrożeń cywilizacyjnych i ekologicznych generujących negatywne skutki dla zdrowia człowieka. Efektem tego jest zwiększona zapadalność na choroby układu krążenia, onkologiczne, narządu ruchu. Jednym z podstawowych wyznaczników aktualnej sytuacji zdrowotnej społeczeństw są uwarunkowania demograficzne (spadek narodzin), wraz ze waluacją długości życia i zwiększeniem ilości ludzi w podeszłym wieku. Jest to ważny czynnik kształtujący sytuację zdrowotną i wynikające z niej konsekwencje społeczne i ekonomiczne. W ostatnich latach zaczęto intensywniej interesować się skutkami ekonomicznymi choroby i niepełnosprawności. Wielochorobowość populacji ludzi starszych pociąga tak zwane koszty bezpośrednie- związane z hospitalizacją, jak też pośrednie związane z opieką medyczną i rehabilitacyjną w środowisku chorego. Opieka nad starzejącym się społeczeństwem w Polsce jest daleko poza wzorcami państw wysoko cywilizowanych. Wiele badań naukowych prowadzonych na temat świadomości naszego społeczeństwa w zakresie profilaktyki chorób cywilizacyjnych wykazuje małą wiedzę. Nie ulega wątpliwości, że nauki medyczne, psychologiczne, socjologiczne i oczekiwania społeczne muszą wyznaczać nowe kierunki w obszarach edukacji i zachowań zdrowotnych. Miarą cywilizowanego społeczeństwa XXI wieku jest godna jakość życia - także ludzi starszych, uwarunkowana stanem zdrowia i możliwości samorealizacji w aspekcie funkcjonowania społecznego. Holistyczne podejście do podmiotowości ludzkiej znajduje w krajach rozwiniętych coraz więcej zwolenników. W związku z tym wzrasta społeczne oczekiwanie, aby nauki gerontologiczne szukały rozwiązań, tworzyły programy budowania współczesnego wizerunku osoby starszej posiadającej godne warunki życia i możliwości samorealizacji. Twierdzenie starożytnych „senectus ipsa est morbus” - starość sama w sobie jest chorobą, przestało obowiązywać we współcześnie prezentowanych poglądach i naukach gerontologicznych zajmujących się determinantami starzenia się i starości.

### **1. Wstęp**

Jednym z podstawowych wyznaczników aktualnej, przewidywalnej sytuacji zdrowotnej społeczeństw jest sytuacja demograficzna wraz z ewaluacją jakości długości życia i narastania proporcji ludzi w podeszłym wieku. Badania dowodzą, że jakość życia w starzejących się społeczeństwach jest różna i zależy od wielu czynników; między innymi od płci, grupy etnicznej, zaplecza kulturowego, tempa rozwoju cywilizacyjnego kraju, miejsca zamieszkania, klimatu, położenia geograficznego, warunków rodzinnych, życiowych umiejętności, nabytych doświadczeń, pasji i zainteresowań oraz posiadanego zdrowia. Zdrowie jest więc najbardziej docenianym atutem do utrzymania sprawności i samodzielności, zaś odpowiednia jakość życia w starszym wieku, to podstawowy warunek umożliwiający aktywne uczestnictwo w życiu społecznym (Ostrzyżek i Marcinkowski 2009).

## **2. Opis zagadnienia**

Zgromadzenie Ogólne ONZ w dniu 14 grudnia 1990 roku ustanowiło dzień 1 października Międzynarodowym Dniem Osób Starszych. Celem rezolucji 45/106 jest uwrażliwienie społeczeństwa na problemy ludzi starszych. Przeważnie pod określeniem „człowiek starszy” kryją się osoby powyżej 60 roku życia. Jednak granica oddzielająca osobę starszą od tej w średnim wieku jest bardzo płynna i zmienia się na przestrzeni dziejów. Przykładowo w starożytności człowiek w wieku 35-40 lat był uważany za starego. Ale jego starość wiązała się z dużym szacunkiem a nawet czcią, przysługującą ludziom bardziej doświadczonym i mądrzejszym od młodszego pokolenia (Mossakowska i in. 2012). Dziś osoby starsze postrzegane są raczej jako zbędni odbiorcy narodowych zasobów - niestety...

Starzenie się to naturalny proces rozwojowy organizmu ludzkiego i stanowi jeden ze stadiów życiowych człowieka- nie da się go uniknąć. Przemiany kulturowe i społeczno-gospodarcze, jakie dokonały się w minionym stuleciu sprzyjały podwyższaniu się stopy życiowej ludności, doskonaleniu systemów ochrony zdrowia społeczeństwa i podniesieniu poziomu kultury zdrowotnej. Przemiany te wpływają w konsekwencji na znaczne przedłużenie się przeciętnego trwania życia ludzkiego, co przy równoległych zmianach demograficznych w płodności, rodności o obniżającym się przyroście naturalnym prowadzi w wielu krajach świata do demograficznego starzenia się ludności, a także do zwiększania wskaźników społecznego i rodzinnego obciążania starością.

Starzenie się społeczeństw obserwowane w ostatnich dziesięcioleciach polega zatem na ciągłym wzroście udziału ludzi starszych w całej populacji (Hamilton 2006). Wzrost ten jest wynikiem dwóch procesów. Jednym z nich jest dożywanie coraz późniejszego wieku przez większą populację, co wynika także z osiągnięć medycyny i wzrostu świadomości w zakresie profilaktyki schorzeń i spadku śmiertelności. Z drugiej zaś strony wzrost liczby osób starszych wynika ze spadku dzietności, prowadzącego do systematycznego zmniejszania się zakresu najmłodszej populacji. Drugi proces polegający na zmniejszeniu się liczby nowo narodzonych dzieci, jest procesem demograficznie negatywnym, wpływa on bowiem na powstawanie dysproporcji rozwojowych o bardzo poważnych skutkach dla możliwości osiągnięcia zrównoważonego wzrostu i harmonii w rozwoju społeczeństw. Starzenie się ma bardzo duże znaczenie w sensie nie tylko medycznym, ale również psychologicznym i ekonomiczno- społecznym. Jeszcze do niedawna starość była postrzegana jako okres całkowitej degradacji w życiu człowieka, niedołęstwa, izolacji, coraz większego uzależnienia od osób trzecich i w końcu ponurego oczekiwania na śmierć. Tymczasem osoby starsze coraz częściej udowadniają, że mimo sędziwego wieku nie trzeba godzić się z prawami natury. Osoby te świetnie potrafią radzić sobie samemu przy drobnym wsparciu ze strony rodziny i Państwa oraz przy odpowiednim stosowaniu profilaktyki i leczenia występujących chorób. Osoba starsza nie musi być ciężarem dla społeczeństwa- wręcz przeciwnie, może być szczęśliwym i dużo dającym od siebie aktywnym uczestnikiem życia społecznego (Kurek 2008; Kaczmarczyk i Trafiałek 2007).

## **3. Przegląd literatury**

Wydłużenie się czasu trwania życia populacji ludzkiej jest stosunkowo nowym zjawiskiem biologicznym i społecznym. Oczywiście wiąże się to z postępem społecznym, osiągnięciami dyscyplin naukowych (w tym medycznych), pozwalających lepiej zrozumieć czynniki (determinanty) starzenia się organizmu człowieka i sposoby przedłużające życie osób starszych w jak najlepszym zdrowiu fizycznym i psychicznym ( Kowalik 2002).

Wielkie cywilizacje świata starożytnego, grecka w Europie, a chińska w Azji, podkreślały wartość ludzi starszych dla społeczeństwa, uważając ich za źródło wiedzy i doświadczenia, a tych którzy dożyli wieku starszego nazywali „wybrańcami bogów”. Dopiero w ostatnich 150 latach postęp w medycynie, osiągnięcia diagnostyczne, lecznicze i rehabilitacyjne oraz znaczna poprawa warunków życiowych, pozwoliły na wydłużenie życia ludzkiego. Rok 1999 został ogłoszony przez ONZ Rokiem Seniora, celem zwrócenia uwagi na sytuację zdrowotną społeczeństw w tym problemy związane z procesem starzenia się. Rozwinął się szeroko zakrojony nurt badawczy obejmujący sytuacje rodzin i ich bytowania, stan psychologiczny w aspekcie zdrowia, niepełnosprawności, mobilności chorych i ich dostępności do opieki medycznej, ocenę jakości życia, jak też zasięg



korzystania przez nich z usług medycznych (Kalfoss i Halvorsrud 2009; Soleman i in 2002; Hellstrom i in. 2004; Szewczyczak i in. 2012 ).

Analizy wielu badań uwzględniają problematykę epidemiologiczną dotyczącą między innymi zapadalności, zachorowalności i umieralności, jak też występowanie złożoności chorób w określonych grupach wiekowych. Dużą wagę przywiązuje się do badań uwzględniających koszty choroby, które zależą od wczesnej i prawidłowej diagnostyki, profilaktyki powikłań prowadzonej od pierwszej godziny hospitalizacji, jakości usług lekarskich, leczenia specjalistycznego, wcześniej rozpoczętej rehabilitacji i kontynuowania jej w środowisku chorego, jak również systemom wsparcia. W roku 2006 hospitalizowano w Polsce 2 900 tys. mężczyzn (1700 na 10 tys.) i 3 500 tys. kobiet (2000 na 10 tys.). Pacjentów szpitali najczęściej leczono z powodu chorób układu krążenia (16% hospitalizowanych), następnie nowotworów (11%), chorób układu moczowo-płciowego, trawiennego oraz urazów i zatruc (po około 9% hospitalizowanych). Zagrożenia cywilizacyjne generują wiele innych chorób, takich jak schorzenia narządu ruchu, choroby zwyrodnieniowe kręgosłupa i stawów, cukrzyca, schorzenia układu odpornościowego, choroby onkologiczne, a przede wszystkim zawały i udary mózgu-są to choroby ściśle powiązane ze stylem życia i cechami jego środowiska. Badania dotyczące sytuacji życiowej osób w wieku geriatrycznym są zatem ważnym elementem organizacji ogólnej opieki medycznej dotyczącej między innymi zidentyfikowania wielochorobowości, dostępności jak też poziomu usług medycznych i rehabilitacyjnych (Jachimowicz i Kostka 2009; Wojtyniak i Goryński 2008).

Od początku XX wieku znaczenie zmieniło się podejście do procesu starzenia się, potrzeb i jakości życia ludzi w wieku podeszłym. Naturalne wykluczenia tych osób poprzez tempo i osiągnięcia współczesnej cywilizacji zwraca uwagę wielu humanistów, socjologów na potrzebę pomocy finansowej (Unia Europejska), programów wsparcia oraz programów edukacyjnych.

Holistyczne podejście do podmiotowości ludzkiej znajduje w krajach o rozwiniętej cywilizacji coraz więcej zwolenników. Nauki gerontologiczne zgłębiają uwarunkowania i mechanizmy procesu starzenia się. Poznanie istoty starzenia się od zawsze było problemem pasjonującym ludzkość, ponieważ przypuszczenia, że znajomość determinantów starzenia się umożliwi odkrycie środków, które pozwolą uniknąć starości i zapewnią drugą młodość. Mimo jednak wielu badań i dociekań nie znamy dokładnie procesów biologicznych i uwarunkowań środowiskowych powodujących proces starzenia się ludzi.

W ostatnich latach w sektorze opieki zdrowotnej pojawia się pojęcie „jakości życia”. W jego skrócie zalicza się zdrowie fizyczne i psychiczne, relacje społeczne, zawodowe, życie duchowe i możliwości samorealizacji. Dużą rolę przypisuje się warunkom ekonomicznym i świadomości w zakresie edukacji prozdrowotnej społeczeństwa. Starzenie się społeczeństw to jeden z wielu problemów współczesnego świata. Problemem nie jest oczywiście samo starzenie się ludzi jako naturalny proces, a wykluczanie osób starszych, spychanie ich na margines jako „nieprzystosowanych” do współczesnego świata. Właśnie to społeczne odrzucenie jest często najdotkliwsze (Sulmicka 2003).

Według doniesień naukowych do głównych potrzeb występujących u ludzi starszych zalicza się potrzebę przynależności- integracji lub towarzystwa, potrzebę użyteczności i uznania- najczęściej wyrażaną poprzez aktywność społeczną lub pracę na rzecz rodziny, potrzebę niezależności, związaną ze stopniem samodzielności, potrzebę bezpieczeństwa (fizycznego i psychicznego) oraz potrzebę satysfakcji (Sztur- Jaworska i in. 2012) .

W dobie wzrostu średniej długości życia, niezwykle konieczne staje się propagowanie kultury współżycia społecznego z osobami starszymi, która akceptuje i ceni starość, oraz która jest na nią otwarta. Potrzeba kultury wrażliwej na oczekiwania różnych grup wiekowych oraz zmiany negatywnego wizerunku starości. Starsi Polacy są w wyjątkowo trudnej sytuacji, m.in. ze względu na zmiany, jakie się w Polsce dokonały. Rewolucja technologiczna (komputery, internet, telefony komórkowe) zmieniły polską rzeczywistość. Niestety osobom starszym brakuje „przewodników” - osób, które stałyby się dla nich swoistymi „przewodnikami” po współczesnym świecie nowości technicznych i technologicznych, którzy byli by ich źródłem informacji. Dzięki temu seniorzy mogliby w tej nowej rzeczywistości szybko i skutecznie się odnaleźć. Jest to bardzo ważne jeśli

chcemy, by osoby starsze były samowystarczalne i mogły cieszyć się z życia i uczestniczyć w życiu społecznym bez zbędnej pomocy.

Starzenie się społeczeństwa rodzi liczne implikacje tego procesu, które dostarczają najczęściej problemów ochronie zdrowia. Obecnie podkreśla się indywidualną wartość każdego obywatela w zakresie jego podmiotowego traktowania przez państwa i systemy ochrony zdrowia. Każda niepełnosprawność pociąga za sobą nie tylko skutki psychofizyczne, ale także społeczne i ekonomiczne. Są to skutki bezpośrednie, związane z hospitalizacją chorego (diagnostyka, leczenie, opieka lekarska, pielęgniarska, rehabilitacyjna), jak też skutki pośrednie (opieka państwa, organizacji pozarządowych, renty, zapomogi, dofinansowania itp.) (Cieślak i Sęk 2005).

Bycie starym i niepełnosprawnym oznacza nieustanną konfrontację z problemami w codziennym funkcjonowaniu. Ograniczenie sprawności psychofizycznej, przykucie niekiedy do końca życia do łóżka, czy poruszanie się tylko za pomocą wózka inwalidzkiego, oznacza życie w izolacji i na marginesie społeczeństwa, a trudności życiowe na jakie chorzy napotykają mogą przybierać charakter rozmaitych barier psychicznych, materialnych, prawnych czy obyczajowych. Często rodzą się one z barier świadomościowych, bierności, niezrozumienia, niewiedzy. Przemiany tej świadomości, uwrażliwienie społeczeństwa poprzez zorganizowany system edukacji na problemy tych ludzi są kluczem do dobrego prawa, właściwych instytucji, programowania świadczeń w zakresie medycyny naprawczej, ale także szeroko rozumianej profilaktyki i prewencji wtórnej.

Zgodnie z prognozami demografów ONZ i krajów OECD w ciągu najbliższych dziesięcioleci pojawią się dwie tendencje o charakterze globalnym- wysokie tempo starzenia się populacji w krajach rozwijających się i utrzymanie się wysokiego odsetka osób starszych w krajach już rozwiniętych. W 2006 roku liczba osób starszych na świecie wynosiła 688 milionów. Prognozuje się, iż w roku 2050 populacja ta przekroczy 2 miliardy - po raz pierwszy będzie większa od populacji dzieci do 14 roku życia. Należy zauważyć, że o wiele szybciej będzie rosła liczba osób najstarszych niż tzw. „generalna populacja seniorów”. Problem ten dotyczy także naszego kraju. W Polsce osoby powyżej 60 roku życia stanowią około 17% ogółu społeczeństwa. W opinii GUS-u proces starzenia się polskiego społeczeństwa trwa już od lat i wciąż postępuje. W latach 1950-1998 liczba ludności kraju wzrosła o ponad połowę, liczba osób starszych potrojiła się.

Nauki gerontologiczne prześcigają się w badaniach dotyczących także aspektów i skutków ekonomicznych dla państwa w obliczu starzejącego się społeczeństwa. Demografowie biją na alarm, dosadnie określając to zjawisko zapaścią demograficzną prognozując, że w ciągu 50-lat liczba starszych osób ma ulec podwojeniu (Ageing report).

Postęp nauki i techniki jaki dokonuje się na oczach społeczeństw, powoduje, że obserwujemy zdecydowanie zmniejszona zdolność adaptacyjną, szczególnie w wieku starszym. Żyjemy w dobie, kiedy osiągnięcia w zakresie technologii diagnostycznej, informacyjnej, w obszarze działań medycznych, są w stanie uratować wiele istnień ludzkich - cóż kiedy wielu z nich nie stać na godne życie. Ponad 20% naszego społeczeństwa, to osoby niepełnosprawne, wymagające do końca życia opieki rodziny i państwa. Każda niepełnosprawność pociąga za sobą nie tylko skutki psychofizyczne, ale także społeczne i ekonomiczne. Są to skutki bezpośrednio związane z hospitalizacją chorego (diagnostyka, leczenie, opieka lekarska, rehabilitacja) jak też skutki pośrednie (opieka państwa, organizacji pozarządowych, renty, zapomogi, dofinansowania itp.).

#### **4. Podsumowanie i wnioski**

We współczesnym starzejącym się społeczeństwie pojawiła się klasa społeczna, którą nazywa się klasą „ludzi czasu wolnego”. Klasa ta wymaga zabezpieczenia systemu oraz ich potrzeb ekonomicznych, zdrowotnych, psychicznych i społecznych. Niestety- jak pokazuje życie codzienne- bez względu na kraj starość może stać się przyczyną marginalizacji tych ludzi z życia społecznego (często także z rodzinnego). W odpowiedzi na potrzeby ludzi w wieku starszym coraz głębiej rozpatruje się wszystkie niezbędne aspekty, których potrzebuje do życia codziennego każdy człowiek. W krajach o dużej dynamice cywilizacyjnej, przyjęto już od lat zasadę, w ślad za nowatorską filozofią WHO w sprawie praw i postrzegania współczesnego człowieka, że „miarą kultury i cywilizacji jest stosunek społeczeństwa do osób starszych i niepełnosprawnych”.

Idea integracji, walka z wykluczeniem społecznym, tworzenie warunków godnego życia dla wszystkich grup społecznych to pilne zadania na najbliższe lata dla państw, całego społeczeństwa, samych osób zainteresowanych. Holistyczne podejście do podmiotowości ludzkiej znajduje w krajach o rozwiniętej cywilizacji coraz więcej zwolenników. Nie ulega wątpliwości że nauki biologiczne, medyczne i oczekiwania społeczne muszą wyznaczać nowe kierunki do prewencji i leczenia, a nauki medyczne wносить swój wkład w rozwój edukacji i rozumienia determinantów zdrowia i zachowań zdrowotnych. Przy czym dużą wagę przywiązuje się do roli społeczeństwa, jego aktywnego udziału w podnoszeniu własnej wiedzy, edukacji o zagrożeniach dla zdrowia człowieka. Dużo uwagi przywiązuje się także do potrzeby szkolenia edukatorów i animatorów zdrowego stylu życia, jak też wykwalifikowanych opiekunów medycznych dla osób potrzebujących pomocy medycznej.

Filozofia świadomego, zdrowego społeczeństwa wymaga indywidualnego zaangażowania się i aktywnego uczestnictwa w proces zapobiegania, potęgowania własnego zdrowia, a nie biernej postawy w oczekiwaniu tylko na pomoc państwa. Człowiek w nowoczesnym postrzeganiu społeczeństwie, to człowiek na miarę swoich możliwości biologicznych i psychofizycznych, uczestniczący w przeobrażeniach społecznych i kulturowych, człowiek który jest mentorem w wielu dziedzinach życia, z pasją realizujący swoje zainteresowania i życiowe plany. Wiele badań prowadzonych od lat przez naukowców zajmujących się tematyką jakości życia społeczeństw, uwarunkowaniami, w tym kosztami choroby i niepełnosprawności, jak też problematyką demografii, jako priorytety, podnosi problem niskiej świadomości i potrzeby edukacji w zakresie własnego udziału w tworzeniu wizerunku społeczeństwa zdrowego.

Aspekty prawne, społeczne i kulturowe oczekują także na transformację w rozwiązywaniu tego naglącego problemu. Kraje o dużym tempie rozwoju cywilizacyjnego narzucają holistyczny kierunek promowania najbardziej humanistycznych działań w odniesieniu do całego społeczeństwa, w tym do osób wieku podeszłego. Kierunek takiego podejścia ma na celu promowanie najbardziej podstawowych praw człowieka, a w szczególności ochrony niezależności osób starzejących się i starych, oraz postrzegania ich jako aktywnych, optymalnie niezależnych i w pełni wartościowych członków społeczeństwa. Paradoks tkwi w tym, że bez radykalnych zmian w polityce społecznej i ochronie zdrowia, opierając się na prognozach demograficznych, do 2030 roku, 1/3 całej ludności Polski stanowić będą osoby korzystające z rent i emerytur, co bezpośrednio przekłada się na wymiar ekonomiczny w tym na jakość życia całego społeczeństwa.

Człowiek współczesny powinien świadomie wpływać na własne zdrowie, uczestniczyć w kreowaniu własnego wizerunku zdrowotnego poprzez dokonywanie wyborów życiowych, a niekiedy zmiany w hierarchii wartości. Biorąc pod uwagę prognozy, że do końca wieku życie wydłuży się o ponad 20 lat, zatem aby wykorzystać ten podarunek jaki sprawia nam cywilizacyjny postęp będziemy musieli bardzo rozsądnie z pełną świadomością projektować swoje mapy życia. Dotyczy to potęgowania własnego zdrowia od najmłodszych lat, korekty prywatnej polityki finansowej, ustawicznego kształcenia się (oferują to współczesne Uniwersytety III Wieku), tworzenie aktywnego, nowoczesnego modelu „Zdrowie w moich rękach”.

### **5. Literatura**

- Ostrzyżek A, Marcinkowski JT (2009) Wymiary jakości życia w podeszłym wieku. *Probl Hig Epidemiol* 90(4): 465-469.
- Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P (2012) Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. *Termedia*
- Hamilton IS (2006) *Psychologia starzenia się*. Wprowadzenie. Tłumaczenie: Aleksandra Błachnio, Wyd. ZYS i S-K: 13-15.
- Kurek S (2008) Typologia starzenia się ludności Polski w ujęciu przestrzennym. *Akademia Pedagogiczna im. Komisji Edukacji Narodowej w Krakowie Prace Monograficzne: 497*.
- Kaczmarczyk M, Trafiałek E (2007) Aktywizacja osób w starszym wieku jako szansa na pomyślne starzenie. *Gerontologia Polska* 15( 4): 116–118.
- Kowalik S (2002) Pedagogiczne aspekty funkcjonowania i opieki w starszym wieku: *Pedagogika specjalna: 311*.

- Kalfoss M, Halvorsrud L (2009) Important Issues to Quality of Life Among Norwegian Older Adults: an Exploratory Study. *The Open Nursing Journal* 3: 44-55.
- Soleman H, Rogers A, Barusch A (2002) Predictors of Life Satisfaction in Frail Elderly. *Journal of Gerontological Social Work* 38(3): 3-17.
- Hellström Y, Andersson M, Hallberg IR: (2004) Quality of life among older people in Sweden receiving help from informal and/or formal helpers at home or in special accommodation 12 (6): 504-516.
- Szewczyk M, Stachowska M, Talarzka D (2012) Ocena jakości życia osób w wieku podeszłym – przegląd piśmiennictwa. *Nowiny Lekarskie* 81( 1): 96–100.
- Jachimowicz V, Kostka T (2009) Samoocena zdrowia przez starsze kobiety – słuchaczki Uniwersytetu Trzeciego Wieku. *Gin Prakt* 1: 26-30.
- Wojtyński B, Goryński P (2008) Sytuacja zdrowotna ludności Polski. *Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny*: 9.
- Sulmicka M (2003) Przeciwdziałanie skutkom starzenia się społeczeństw w krajach wysoko rozwiniętych. *Polityka społeczna* 4: 24-29.
- Sztur-Jaworska B, i in. (2012) Podstawy gerontologii społecznej: 221-240.
- Bojanowska E (2012) Ludzie starsi w rodzinie i społeczeństwie: O sytuacji ludzi starszych, Rządowa Rada Ludnościowa.
- Cieślak R, Sęk H (2005) Wsparcie społeczne- sposoby definiowania, rodzaje i źródła wsparcia, wybrane koncepcje teoretyczne: *Wsparcie społeczne, stres i zdrowie*: 16.
- Ageing Report: Economic and budgetary projections for the EU-27 Member States (2008–2060), Komisja Europejska 2009.

## **2. The multi-immobilization strategies in enzymatic biocatalysis– a review**

Katarzyna Czyżewska

Division of Bioprocess and Biomedical Engineering, Faculty of Chemistry, Wrocław University of Science and Technology

Katarzyna Czyżewska: katarzyna.czyzewska@pwr.edu.pl

Keywords: enzymatic cascades, enzyme immobilization, channeling

### **Abstract**

Biocatalysis is recognized as an integral part of modern technological processes. Moreover, it is presented in many areas of daily life. Enzymes application related to the mild operational conditions, no by-products creation as well as the high conversion efficiency is important due to environmental aspect. To improve biocatalysis yield as well as the activity and stability of enzymatic preparation, the method of enzyme immobilization are common. Moreover, the current scientific trends are focused on multi-enzymatic reactions, which can mimic enzymatic pathways occurring in living cells. The connection of enzyme immobilization and multi-enzymatic cascade creation allows the formation of sophisticated enzymatic preparations which are interesting for industrial processes.

### **1. Introduction**

Enzymatic biocatalysis is considered an integral part of modern technological solutions in industrial processes. Nowadays, the benefits related to enzyme using are commonly known and the research tries improving the biocatalysis efficiency by various methods of enzyme immobilization. This issue engages physical, chemical and mixed of both interactions which allow to effective enzyme binding to support surface (Datta et al. 2013). Besides the variety of enzyme immobilization strategies, the selection of appropriate carrier plays an increasingly important role. It is possible to use natural or synthetic materials which are characterized by different physical and mechanical properties (Mohamad et al. 2015). The last significant problem is the creation of an artificial system which engages multienzymatic cascade known from living cells. This method leads to solution of the product inhibition problem and additionally is associated with the growth of immobilization efficiency (Jia et al. 2014). In this paper the various strategies of modern biocatalysis with encapsulated enzymes will be presented.

### **2. Enzymatic cascades**

The imitation of natural enzymatic pathways is recognized as an interesting approach in modern industrial biotechnology. In this case, enzymes act in downstream and upstream processes and create sophisticated systems for various compounds conversion. The effectiveness and efficiency of the enzymatic cascade is dependent on the process of compartmentalization, which allows creating a separate space for maintaining enzyme activity. In natural enzymatic pathways, the individual elements of cascade stay in close contact, which provides adequate substrates and products diffusion stream. Moreover, it leads to intermediates transport between the different active sites of enzymes. This strategy allows maintaining a high local concentration of intermediates and reducing diffusion limitations (Fig. 1). The literature reports indicate on various examples of enzymatic cascades, such citric acid cycle, tryptophan synthesis, pyruvate dehydrogenase complex, glucose oxidase-peroxidase and many others (Jia F., et al. 2013, Kazenwadel et. all 2015).

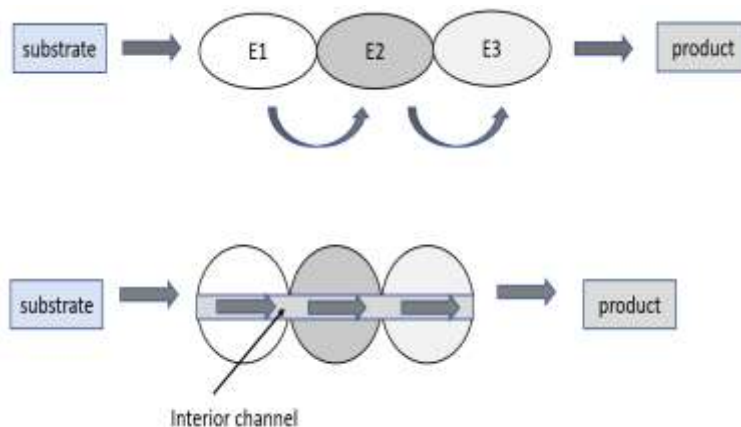
Enzymatic cascades can be realized by co-immobilization or by the usage of different reaction compartments. Compartmentalization improves kinetics parameters and stability of obtained systems via enzymes co-localization, which allows for intermediates transfer between cascade components (Velasco-Lozano and Lopez-Gallego 2018). To mimics the microcompartments in living cells, microfluidic scaffolds are proposed. The multi-enzymatic cascade which involves  $\beta$ -galactosidase, glucose oxidase and horseradish peroxidase can be used to the presentation of

compartmentalization methods. In this case, the enzymes were immobilized as microbeads and packed into the microfluidic channel as well as attached to the inner surface of the microchannels (Kazenwadel et al. 2015).

Nowadays, research try imitates the natural enzymatic cascades and create artificial pathways. They use pure enzymes as well as the various methods of enzyme immobilization for sophisticated enzymatic preparations. Enzyme immobilization improves the enzyme's pH and temperature stability and ensures enzyme re-using in many batches. To achieve a high efficiency of enzymatic multi-immobilization, the appropriate techniques of enzyme co-localization on carriers are necessary (Jia F., et al. 2013).

Enzymatic cascades can also generate various chemical compounds in the reaction medium, which is economically advantageous, compared to traditional methods which require their additionally delivery. It can be delivered in one-pot multistep stereoselective cascade reactions used to various nitrocyclitols synthesis (Garcia-Junceda et al. 2015).

Substrate channeling allows to products transfer of one enzyme to another enzymatic cascade (**Figure 1**) The advantages related to substrate channeling are followed: protection of unstable substrates, circumvention of unfavorable equilibrium and kinetics imposed, forestallment of substrate competition, regulation of metabolic fluxes, mitigation of toxic metabolites. This approach is significant for metabolic engineering, multi-enzyme-mediated biocatalysis as well as cell-free synthetic pathway used to various bioconversion. The literature data indicate two mechanisms for substrate channeling. One of them is related to the direct transfer mechanism, in which the intermediate of the first enzyme is directly transferred to the second enzyme. In the second, named as a proximity mechanism, the second enzyme is localized close to the first enzyme. In both cases, diffusion of the intermediates into the bulk fluid is hindered, mainly by steric hindrance (Zhang 2011).



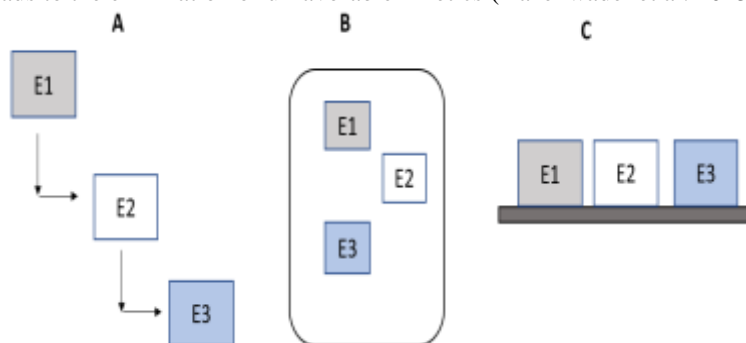
**Fig. 1.** The schematic representation of the multienzymatic cascade and substrate channeling.

### 3. The strategies of multi-enzymatic immobilization

During multi-enzymatic immobilization, two or more enzymes are simultaneously bounding to the same carrier. The process efficiency is closely associated with the immobilization type. Moreover, the number of cascade elements as well as the enzymes proportions are important. Based on literature reports, the types of multi-immobilization can be followed: stepwise immobilization, mixed immobilization, and co-immobilization. In the first case, the several modules are presented. Each of them contains one kind of immobilized enzyme, which catalyze a specific reaction type. In stepwise immobilization occurs the flexibility of unit operations. Moreover, the activity and stability of the obtained preparations can be easily monitored. In the second type, mixed immobilization, the immobilized preparations are produced by mixing of individual immobilized enzymes. In the presented method, the enzymes proportion is easily controlled, and the activity and stability of immobilized preparations can be determined on the basis of the individual components. The last kind,

co-immobilization is recognized as the most common type to multi-enzymatic systems creation. The various enzyme types are immobilized on the same carrier and are in close contact. Co-immobilization leads to lag time elimination and increases the reaction rate. The activity and stability of immobilized preparation are determined based on the stability of the less stable enzyme. Furthermore, the maintenance of optimal pH and temperature conditions for each enzyme is a challenge. In case of co-immobilization, the enzymatic components can be binding to the carrier via random co-immobilization, sequential immobilization, positional immobilization, side-specific co-immobilization and finally scaffold-free cross-linking (Ji Q. et al. 2016). The mentioned strategies are presented in Fig. 2.

Random co-immobilization, the most popular strategy, can be realized by enzymes binding into the surface of the carrier, by encapsulation and crosslinking. In the first type, enzymes can be immobilized into the functionalized surface. It is possible to proteins co-immobilization on a patterned surface which is generated by the chemical vapor deposition. Encapsulation strategy is widespread in glucose oxidase and horseradish peroxidase cascade used to glucose biosensors formation. The satisfying results were noted for the mesoporous sol-gel matrix. The combined crosslinking allows to enzyme aggregates creation (combi-CLEA) which links co-localization of enzymes as well as the absence of carriers. This type of multi-immobilization is desired in the case of oxynitrilase and nitrilase and leads to the elimination of unfavorable kinetics (Kazenwadel et al. 2015).



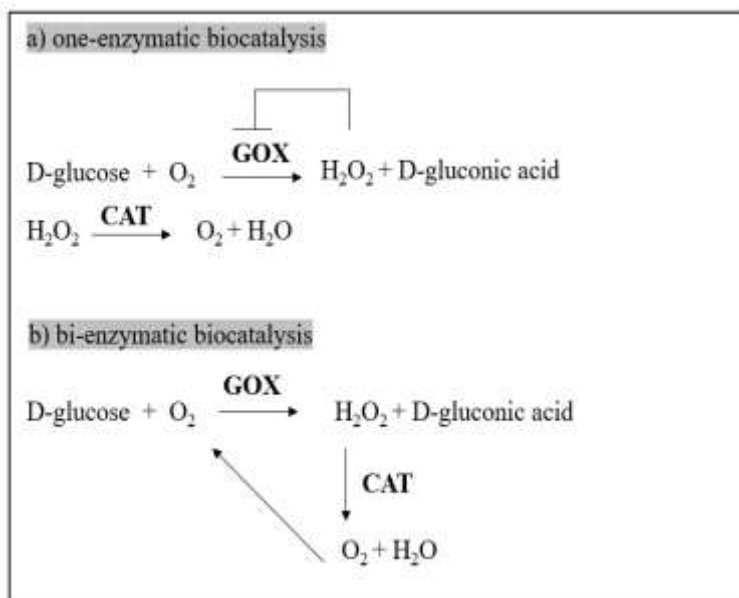
**Fig. 2.** The multi-immobilization strategies A- stepwise, B- mixing immobilization, C- co-immobilization.

#### 4. Materials selection for multi-enzymatic immobilization

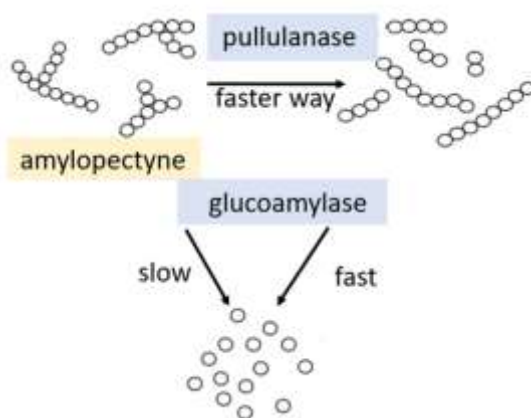
To maintenance of high efficiency of artificial enzymatic cascades, the selection of the appropriate carrier is considered as one of the most important factors. Many reports show that the physiochemical properties of solid carriers influence on the immobilization yield and directly affect enzymes activity at operational conditions. Material's properties like roughness, hydrophobicity, and acidity, as well as carrier porosity and particle size, determine the usefulness of the specified scaffolds. The response surface methodology is considered as an interesting tool for screening interactions between scaffolds and enzymes and allows to achievement great catalytic properties. The groups of heterofunctional supports lead to the connection of various reactive groups on the same surface. In this case, the sophisticated platform for enzyme binding is created. The literature example of heterofunctional supports is porous agarose microbeads activated with amine and aldehyde groups. Moreover, the transfer limitations should be considered in the aspect of cascade bottleneck. The non-porous materials exhibit less mass transfer limitations, compared to porous carriers. This dependence presents the bi-enzymatic system of glucose oxidase and horseradish peroxidase co-immobilized on the one hand on non-porous polystyrene nanoparticle and on the other hand on the planar surface. In the first case, the obtained results were two times better than in the case of the planar surface. This informs that nanoparticles used as enzyme carrier offer fewer diffusion limitations and they can optimize the diffusional transport of intermediates to enzyme's active site (Velasco-Lozano and Lopez-Gallego 2018).

### 5. Multi-enzymatic immobilization in industrial processes.

The co-immobilization of glucose oxidase (GOX) and catalase (CAT) is recognized as a most popular example of the multi-enzymatic cascade (Fig. 3). The literature reports show GOX and CAT co-immobilization in nonporous SiO<sub>2</sub> to corrosion prevention in the boiler, in carbon-based anchor material for membraneless glucose biofuel cell (Christwardana et al. 2017) and in silica inverse opals for glucose removal from isomaltooligosaccharide (Zhao et al. 2018).



**Fig. 3.** The comparison of one- and bi-enzymatic catalysis based on glucose-oxidase and catalase cascade.



**Fig. 4.** The starch conversion involving multienzymatic cascade.

To obtain a high conversion level of starch, the co-immobilization of glucoamylase and pullulanase is proposed (Fig. 4). Literature reports indicate the creation of combi-CLEAs. The approach based on carrier free immobilization leads to the shift in optimum pH and temperature. Moreover, the 100% conversion level was observed in batch mode and the catalytic activity of combi-



CLEAs was maintained up to five cycles (Talekar et al. 2013). The satisfactory results bring also  $\alpha$ -amylase and glucoamylase co-conjugation in pectin by covalent binding. The performed preparation shows better thermal and pH stability (Jadhav and Singhal 2013).

The starch conversion can engage glucose oxidase and glucoamylase to efficient gluconic acid production. The proposed system involves the application of chemically reduced graphene oxide (CRGO) and non-covalent bonds. Enzymes immobilized on CRGO exhibit a higher enzymatic activity, compared to native enzymes. The unique physical and chemical properties of graphene oxide, like large specific surface area, abundant oxygen-containing groups, as well as high water solubility, are desirable in many fields. CRGO can be used to the creation of artificial biomimetic microsystem (Zhao et al. 2014).

Artificial enzymatic cascades are popular for cell-free bio-system based on glycerol. It is significant for the biofuel industry. In the presented report, pyruvic acid acting as the central intermediate, which is required to versatile biomolecules production is produced from glycerol without any additional cofactors via cell-free biosystem. This approach engages the purified enzymes, which leads to the elimination of cell-associated processes limitation, like substrate and product toxicity and undesirable by-products generation (Gao et al. 2015).

Beside the specific industrial processes, the aspect of enzymatic cascades is important in medical areas. The creation of artificial cell organelles with enzymatic machinery is recognized as a novel solution, which allows the treatment of cell disorders by replacing malfunctioning organelles. They can be used in enzyme replacement therapy. The previous reports indicate enzyme encapsulation, which creates only a few intracellular artificial organelles. Nowadays, research focuses on multicompartiment architecture, which improves biocatalysis efficiency. In the presented manner, a novel capsosome system involved liposomes and fluorescent gold nanoclusters within a polymeric carrier is proposed. The obtained results show the creation of an efficient system to controlled enzymatic cascade inside a host cell (Godoy-Gallardo et al. 2017).

The enzymatic cascade can reduce the problem of global warming and depletion of fossil fuel reserves. The innovative strategy to CO<sub>2</sub> assimilation engages the catalytic platform with native enzymes to receive high process efficiency. The bi-enzymatic cascade which involves two RubisCO enzymes on the surface of synthetic amphiphilic peptide nanostructure brings satisfactory results. The utilization of nanostructures improves significantly enzyme's selectivity towards CO<sub>2</sub>. The obtained results are promising for redirect carbon from industry and its conversion to value-added products (Satagopan et al. 2017).

## **6. Future and perspectives**

The potential of artificial enzymatic cascade creation and substrate channeling exhibit great benefits, which are related to stabilization of labile intermediates and improve enzyme activity and stability. This approach enhances biocatalysis potential and brings satisfactory results in various areas. The creation of sophisticated multi-enzymatic preparations in immobilized form can be helpful in therapeutic aspect and tissue engineering in the near future.

## **7. References**

- Christwardan M, Chung Y, Kwon Y (2017) Co-immobilization of glucose oxidase and catalase for enhancing performance of membraneless glucose biofuel cell operated under physiological condition. *Nanoscale* 9(5): 1993-2002.
- Datta S, Christena LR., Rajaram YRS. (2013) Enzyme immobilization: an overview on techniques and support materials. *3 Biotech* 3(1): 1-9.
- Gao C, Li Z, Zhang L, et al. (2015) An artificial enzymatic reaction cascade for a cell-free bio-system based on glycerol. *Green Chemistry* 17: 804-807.
- Garcia-Junceda E, Lavandera I, Rother D, et al. (2015) (Chemo)enzymatic cascades—Nature's synthetic strategy transferred to the laboratory. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 114: 1-6.

- Godoy-Gallardo M, Labay C, Trikalitis VD, et al. (2017) Multicompartment Artificial Organelles Conducting Enzymatic Cascade Reactions inside Cells. *Applied Materials & Interfaces* 9(19): 15907-15921.
- Jadhav SB, Singhal RS (2013) Co-conjugation vis-a-vis individual conjugation of  $\alpha$ -amylase and glucoamylase for hydrolysis of starch. *Carbohydrate Polymers* 98(1): 1191-1197.
- Jia F, Narasimhan B, Mallapragada S (2013) Materials-Based Strategies for Multi-Enzyme Immobilization and Co-Localization: A Review. *Biotechnology and Bioengineering* 9999: 1-14.
- Ji Q, Wang B, Tan J, et al. (2016) Immobilized multienzymatic systems for catalysis of cascade reactions. *Process Biochemistry* 51(9):1193-1203.
- Kazenwadel F, Franzreb M, Rapp BE (2015) Synthetic enzyme supercomplexes: coimmobilization of enzyme cascades. *Analytical Methods* 7: 4030-4037.
- Mohamad NR, Marzuki NHC, Buang NA (2015) An overview of technologies for immobilization of enzymes and surface analysis techniques for immobilized enzymes. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 29(2): 205-220.
- Satagopan S, Sun Y, Parquette JR, et al. (2017) Synthetic CO<sub>2</sub>-fixation enzyme cascades immobilized on self-assembled nanostructures that enhance CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> selectivity of RubisCO. *Biotechnology for Biofuels* 10: 1-14.
- Talekar S, Pandharbale A, Ladole M, et al. (2013) Carrier free co-immobilization of alpha amylase, glucoamylase and pullulanase as combined cross-linked enzyme aggregates (combi-CLEAs): a tri-enzyme biocatalyst with one pot starch hydrolytic activity. *Bioresource Technology* 147: 269-275.
- Velasco-Lozano S, Lopez-Gallego F (2018) Wiring step-wise reactions with immobilized multi-enzyme systems. *Biocatalysis and Biotransformation* 36(3): 184-194.
- Zhang YHP (2011) Substrate channeling and enzyme complexes for biotechnological applications. *Biotechnology Advances* 29: 715-725.
- Zhao B, Zhou L, Ma L, et al. (2018) Co-immobilization of glucose oxidase and catalase in silica inverse opals for glucose removal from commercial isomaltooligosaccharide. *International Journal of Biological Macromolecules* 107: 2034-2043.
- Zhao F, Li H, Jiang Y, et al. (2014) Co-immobilization of multi-enzyme on control-reduced graphene oxide by non-covalent bonds: an artificial biocatalytic system for the one-pot production of gluconic acid from starch. *Green Chemistry* 16: 2558-2565.

### **3. Xylan hydrolysis. Immobilization methods of xylan degrading enzymes – a review**

Katarzyna Czyżewska

Division of Bioprocess and Biomedical Engineering, Faculty of Chemistry, Wrocław University of Science and Technology

Katarzyna Czyżewska: katarzyna.czyzewska@pwr.edu.pl

Keywords: xylan, xylanase, xylosidase, membrane bioreactor, enzyme immobilization, encapsulation

#### **Abstract**

Hemicellulose is considered as a second most abundant biopolymer on the earth. Xylan, the main part of hemicellulose is characterized by the complex and heterogeneity structure, like cellulose. It is considered as a popular substrate to utilization of value-added products. Moreover, its application enhances the green chemistry application possibilities and it is safe for environment. Nowadays, research try improving biocatalysis efficiency to obtain a high level of xylan conversion, mainly by the strategies related to new enzymes production as well as conducting biocatalysis in various bioreactor configurations. In the presented paper, the mentioned issues will be presented.

#### **1. Introduction**

Xylan is classified as main hemicellulose presented in hardwood as well as in annual plants and cereals. According to the type and abundance of the substituents on the 1,4-linked, it can be divided into various groups. Among them, the most common is that consisting of GlcA- and MeGlcA-containing acidic side chains, which is presented in all monocots (Pena et al. 2016). Xylan can be obtained from agricultural crops, forest, and pulping wastes products from hardwoods and softwoods. Its potential is closely related to packaging films and coating food and biomedical products. It can be also acting as an additive to plastics. Moreover, due to its specific properties, it is desirable in the food industry as an emulsifier and stabilizer. Additionally, xylan can be used in papermaking and textile printing. The obtained reports shown xylan application for nanoparticles production as well as to the production of prodrugs for ibuprofen release (da Silva et al. 2012).

#### **2. Enzymatic hydrolysis of xylan – an enzymatic mixture**

The complex structure of xylan and the variety of xylan-based substrates enforce the use of enzyme mixture to efficient xylan degradation. Moreover, the various methods of raw material pre-treatment are necessary. Among them, the application of ultrasound and NaOH treatment to effective xylan extraction are common (Wang and Zhang 2006).

A variety of branch points in xylan structure engages the utilization of enzymes including  $\alpha$ -L-arabinofuranosidase, acetylxylan esterase as well as  $\alpha$ -D-glucuronidase. Xylanases randomly cleave the  $\beta$ -1,4-linked D-xylopyranose units. Xylanases are classified in several glycoside hydrolases families, which exhibit the various mechanisms of action, substrate specificity, hydrolytic activity, and physicochemical properties. The research attention is focused on the 10 and 11 GH families (Moreira and Filho 2016). Endoxylanase randomly cleaves  $\beta$ -1,4 bonds into two smaller chains, exoxylanase releases xylose from xylan and generates xylo-oligosaccharides and finally,  $\beta$ -xylosidase cleaves xylobiose and short xylo-oligosaccharides from xylan non-reducing ends to obtain the final product – xylose (Dutta and Chakraborty 2015).

The synergistic action of enzymes is common to obtain the high yield of enzymatic bioconversion. In the case of xylan hydrolysis, xylanases can act with side-chain enzymes, like  $\alpha$ -L-arabinofuranosidase,  $\alpha$ -D-glucuronidase, and acetyl xylan esterase. Furthermore, the application of enzyme mixture is related to the creation of various interactions between different families of GH, mainly GH10 and GH11, which involve enzymes such cellulase, protease, mannanase as well as ligninase. The literature reports show three types of synergism, which occur during xylan

bioconversion. They are classified as homeosynergy, heterosynergy, and anti-synergy. The obtained results indicate on the synergistic effect between endoxylanase and laccase against milled sugarcane bagasse, between xylanase from GH10, GH11, and protease to corn and wheat hydrolysis and the creation of cross-linked enzyme aggregates (combi-CLEAs) involving xylanase and mannanase to hydrolysis of milled corn stover and sugarcane bagasse (Moreira and Filho 2016).

### **3. Bioreactors for xylan-degrading enzymes production**

The modern industrial biocatalysis requires the utilization of sophisticated enzymatic preparations, which exhibit great activity and stability at operational conditions. To obtain desirable catalytic properties, the various tools of molecular biology are common. To produce the xylan-degrading hyperproducer strain, the several steps of mutagenesis as well as selection are necessary. The enzymatic preparation obtained from *Trichoderma reesei* exhibited improved  $\beta$ -glucosidase activity after recombination. Moreover, the produced cocktails, which showed both high xylanase and  $\beta$ -glucosidase activity were the most efficient during xylan decomposition. Additionally, the presented results indicate on the strategies involving enzyme production on the mixed carbon sources, such C5 and C6 sugars, which can be considered in the context of lignocellulosic biorefinery (Dondelinger et al. 2016).

### **4. Membrane bioreactors for xylan hydrolysis**

Membrane bioreactors play an important role in many industrial processes. They are recognized as an efficient solution, which allows linking the advantages of membrane processes, enzyme immobilization and kinetic inside reactor space. The membrane can act as a selective barrier to the separation of enzyme and products as well as a matrix for enzyme immobilization, without separation function. In the case of lignocellulosic-based substrates, the utilization of membrane bioreactors leads to the creation of combined reaction and separation zone, which is related to the simultaneous reaction and removal of products. This solution reduces the effect of product inhibition, which is common during biomass bioconversion. The possibility of various configurations creation, like semi-continuous and continuous reactors as well as the regulation of enzyme concentration in the reaction mixture and limitation of enzyme deactivation by its immobilization into membrane surface, are considered as an interesting approach to improving biocatalysis yield. The formation of integrated reactor system can solve the problems related to inefficient interfacial mass transfer, slow kinetics, and low reactor productivity. Membrane bioreactors exhibit grate application possibilities for wastewater treatment and biocatalysis (Gan et al. 2002, Edward et al. 2003). Based on literature reports, the membrane bioreactor can be used to efficient degradation of synthetic xylan effluent obtained from wood extracts during pulping, pulp processing and in agricultural residues. In this case, xylanase from *Thermomyces lanuginosus* was immobilized into 30 internally skinned polysulphone membrane. Enzyme adsorption to the membrane surface provided a high immobilization and bioconversion yield. The presented results indicated the following products of xylan degradation: xylose, xylobiose, and xylotriose at the concentration of 246, 103 and 91  $\mu\text{g ml}^{-1}$ , respectively. This suggests the promising strategy for the development of membrane bioreactor in the large scale (Edward et al. 2003). The utilization of ultrafiltration membrane, which acts as the separation zone for enzyme re-using allows to decomposition of xylan from beechwood. The proposed approach leads to efficient continuous and selective products removal from the reaction mixture. Beechwood xylan is classified as a hardwood xylan and consists of  $\beta$ -1,4-linked D-xylopyranose residues. The xylan hydrolysis was carried out in the ultrafiltration cell with a circulation of the substrate. To efficient xylan hydrolysis, xylanase (Pulpzyme) in native form was used. The ultrafiltration membrane was a laboratory-made and it was prepared by the method of phase inversion and consisted of cellulose acetate with acetyl. The obtained oligosaccharides in the permeate and concentrate stream were characterized by the high-performance size exclusion chromatography (HPSEC). The presented analysis shown a high concentration of oligosaccharides in the range of 1500-6000 Da and short chain oligosaccharides in the range of 450 and 600 Da for permeate stream. Additionally, the fractions of lower molecular weights were also presented in the concentrate (Freixo and Pinho 2002).

The application of membrane bioreactors can be hindered by the phenomenon of fouling. It decreases the permeate flux and changes the membrane selectivity. The solutes accumulation, which is larger than the membrane pore size results in concentration polarization and formation of the cake layer (the reversible fouling). In the case of solutes, which are smaller than the membrane pores, fouling is recognized as irreversible and results in loss permeate flux. To evaluate the fouling effect on xylan decomposition, the commercially available polyethersulfone membrane (cut off 1 kDa) and endo-1,4- $\beta$ -xylanase and  $\beta$ -xylosidase were used. Furthermore, the various configurations of xylan hydrolysis in membrane bioreactor were checked, like simultaneous reaction and filtration with enzymes, sequential reaction, and filtration with each of enzymes in the cascade strategy and the batch reaction with enzymes and subsequent filtration. The presented results shown that the type of enzyme, which was used to xylo-oligosaccharides decomposition determines the size of obtained products and promotes the occurrence of the different fouling type on the membrane surface. Moreover, fouling affects the reaction kinetic, flux as well as the degree of products purification. The presence of endo-1,4- $\beta$ -xylanase generated DP 1-6 xylooligomers, which partially blocked the membrane pores and caused irreversible flux loss. In the case of  $\beta$ -xylosidase, the formation of a cake layer on the membrane surface was observed. This issue hindered xylan and xylooligosaccharides conversion. The addition of both enzymes was recognized as the best configuration, which increased xylan hydrolysis, compared to cascade strategy (Sueb et al. 2017).

The membrane bioreactor consisted of 10 kDa cut off membrane and purified preparations of cellulase and xylanase leads to the efficient separation of water-soluble xylanase-resistant chromophoric xylan fraction and lignin residual fraction from a hard wood unbleached kraft pulp. The presented results shown two types of obtained products: lower and higher molecular weight fraction, which were characterized by the various ratio of D-Xyl, D-Glc, uronic acid, and lignin (Koshijima and Watanabe 2003).

Ultrafiltration (UF) and Nanofiltration (NF) membranes can be used to the concentration and purification of oligosaccharides obtained from different sources. In most cases, the membranes with the cut off between 10 – 20 kDa and 0.5 – 5 kDa, respectively for UF and NF membranes are applied. To efficient purification of saccharides, the organic and ceramic membranes are common. Among them, cellulosic membranes which exhibit great adsorption properties, polysulfone membranes, cellulose acetate, as well as propylene, ethylene, and polyamide membranes are considered as a promising strategy in saccharide processes. The utilization of membrane bioreactors provides the bioconversion carrying-out at moderate pressure and temperature and not requires the use of additives. The application of cellulosic UF stirred-cell membrane reactor with amylase led to molecular weight control and characteristics of oligodextran and it was used to produce isomalto-oligosaccharides from corn starch (Pinelo et al. 2009).

Enzymatic catalysis and membrane technology are recognized as an innovative approach for industrial processes. Enzyme immobilization, like fructosyltransferase into membrane surface allows to inulin (poly- $\beta$ -(2,1)-fructans) production from sucrose and lactose. The modern biorefining engages mixed plant substrates, which are characterized by the complex polysaccharides, thus the membrane processes are necessary to concentration, fractionation, purification and enzyme immobilization to efficient biomass hydrolysis. Moreover, the novel techniques allow the high-performance separation of saccharides and link enzymatic hydrolysis with vibrating membrane modules, electrofiltration and back-flushing utilization (Pinelo et al. 2009).

## **5. Immobilization of xylan-degrading enzymes**

The synergistic action of two or more enzymes during biomass hydrolysis brings satisfactory results. The simultaneous immobilization of commercial endo- $\beta$ -xylanase (Grindamyl H121) and recombinant  $\beta$ -xylosidase from *Aspergillus awamori* X100 led to efficient xylan degradation. Immobilization onto a solid support, like macroporous lab-made monolithic columns and commercial CIM-Epoxy disk is more efficient than the traditional process. Macroporous polymer monoliths used to biocatalytic system creation are characterized by low mass transfer resistance, high porosity, appropriate pore size, the presence of the native functional groups for enzyme immobilization, as well

as chemical and mechanical stability. The obtained results indicated on the long-term stability of the proposed columns. They can be used for 100 cycles with 7% activity loss (Volokitina et al. 2015).

Co-immobilization of xylanase,  $\beta$ -xylosidase, and  $\alpha$ -L-arabinofuranosidase obtained from *Penicillium janczewskii* into agarose-based supports can be used for arabinoxylan hydrolysis. After the immobilization procedure, the obtained preparation shown higher thermostability and retained more than 70% of initial activity after 24h incubation at 70°C, with the half-life 1.7 h at 80°C. The presented method of three-enzymes immobilization leads to the direct formation of xylose monosaccharide from arabinoxylans and is considered as an interesting alternative for hemicellulose degradation. The similar results of xylanase and  $\beta$ -xylosidase co-immobilization were obtained for enzymes immobilization inside chitosan beads, which were used to oat spelt xylan hydrolysis. The other example of co-immobilization to xylan decomposition is the utilization of recombinant xylanase and  $\alpha$ -L-arabinofuranosidase enclosed in glyoxyl agarose, which were applied to produce non-arabinoxylated xylan (Terrasan et al. 2016).

Sodium alginate is recognized as the most popular hydrogel used for enzyme immobilization. In the case of xylan decomposition, the large molecules of the substrate are a hindrance to obtaining a high yield of bioconversion. The entrapment methods are characterized by the poor accessibility of intermediates (enzyme and substrate) inside the beads. Furthermore, they are present the slow outward diffusion of hydrolysis products. To overcome the mentioned problems, the covalent immobilization of xylanase, in which the enzyme is attached to the surface of alginate beads through glutaraldehyde is proposed. The presented results show increased xylanase thermostability after immobilization procedure. The created immobilized preparation can be re-used 5 times and retaining 85% of initial activity (Pal and Khanum 2011). Another group presents the combination of xylanase entrapment in alginate beads and covalent binding by glutaraldehyde, which showed the immobilization yield of 65.81%, in contrast to traditional immobilization methods. Moreover, the concentration of glutaraldehyde was recognized as the most important parameter, which affects immobilization yield and the efficiency of bioconversion (Sukri and Munaim 2017).

The application of hybrid supports can solve the problem of enzyme leaking from the hydrogel matrix during enzymatic hydrolysis. The co-immobilization of cellulase and xylanase by the utilization of two polymeric supports, like alginate-chitin and chitosan-chitin can bring satisfactory results. The best results were obtained for chitosan supports. Moreover, the proposed immobilized preparations could be re-used 19 times, retained 64% of initial activity (Romo-Sanchez et al. 2014).

## **6. Future and perspectives**

Xylan bioconversion plays an important role in many industrial processes. Xylan as the main part of hemicellulose is considered as a cheap, abundant and safe substrate to various applications. Additionally, the sophisticated methods of enzyme recombination by the utilization of molecular biology tools and immobilization methods improve the activity and stability of immobilized enzymatic preparations at operational conditions. The creation of novel membranes, which ensure a high porosity and available surface for enzyme immobilization in connection of the application of thermostable xylanase and xylosidase can bring desired effects and be recognized as an interesting solution for biorefinery processes, in which the various plant substrates can be converted to value-added products.

## **7. References**

- da Silva AE, Marcelino HR, Gomes MCS, et al. (2012) Xylan, a Promising Hemicellulose for Pharmaceutical Use, Products and Applications of Biopolymers. IntechOpen 2012: 61-79.
- Dondelinger E, Aubry N, Chaabane FB, et al. (2016) Contrasted enzymatic cocktails reveal the importance of cellulases and hemicellulases activity ratios for the hydrolysis of cellulose in presence of xylans. AMB Express 6(24): 1-9.
- Dutta SK, Chakraborty S (2015) Kinetic analysis of two-phase enzymatic hydrolysis of hemicellulose of xylan type. Bioresource Technology 198: 642-650.

- Gan Q, Allen SJ, Taylor G (2002) Design and operation of an integrated membrane reactor for enzymatic cellulose hydrolysis. *Biochemical Engineering Journal* 12: 223–229.
- Edward VA, Pillay VL, Swart P, et al. (2003) Degradation of synthetic xylan effluent using a membrane bioreactor. *South African Journal of Science* 99: 315-317.
- Freixo MR, Pinho MN (2002) Enzymatic hydrolysis of beechwood xylan in a membrane reactor. *Desalination* 149: 237-242.
- Koshijima T, Watanabe T (2003) Residual Lignin in alkaline Pulps. *Association Between Lignin and Carbohydrates in Wood and Other Plant Tissues*. Springer 2003: 184-190.
- Moreira LRS, Filho EXF (2016) Insights into the mechanism of enzymatic hydrolysis of xylan. *Applied Microbiology and Biotechnology* 100(12): 5205-5214.
- Pal A, Khanum F (2011) Covalent immobilization of xylanase on glutaraldehyde activated alginate beads using response surface methodology: Characterization of immobilized enzyme. *Process Biochemistry* 46: 1315-1322.
- Pena MJ, Kulkarni AR, Backe J, et al. (2016) Structural diversity of xylans in the cell walls of monocots. *Planta* 244(3): 589-606.
- Pinelo M, Jonnson G, Meyer AS (2009) Membrane technology for purification of enzymatically produced oligosaccharides: Molecular and operational features affecting performance. *Separation and Purification Technology* 70: 1-11.
- Romo-Sanchez S, Camacho C, Ramirez HL, et al. (2014) Immobilization of Commercial Cellulase and Xylanase by Different Methods Using Two Polymeric Supports. *Advances in Bioscience and Biotechnology* 5: 517-526.
- Sueb MSM, Luo J, Meyer AS, et al. (2017) Impact of the fouling mechanism on enzymatic depolymerization of xylan in different configurations of membrane reactors. *Separation and Purification Technology* 178: 154-162.
- Sukri SSM, Munaim MSA (2017) Combination of Entrapment and Covalent Binding Techniques for Xylanase Immobilisation on Alginate Beads: Screening Process Parameters. *Chemical Engineering Transactions* 56: 169-174.
- Terrasan CRF, Trobo-Maseda L, Moreno-Perez S, et al. (2016) Co-immobilization and stabilization of xylanase,  $\beta$ -xylosidase and  $\alpha$ -l-arabinofuranosidase from *Penicillium janczewskii* for arabinoxylan hydrolysis. *Process Biochemistry* 51(5): 614-623.
- Volokitina MV, Bobrov KS, Piens K, et al. (2015) Xylan degradation improved by a combination of monolithic columns bearing immobilized recombinant  $\beta$ -xylosidase from *Aspergillus awamori* X-100 and Grindamyl H121  $\beta$ -xylanase. *Biotechnology Journal* 10: 210-221.
- Wang Y, Zhang J (2006) A novel hybrid process, enhanced by ultrasonication, for xylan extraction from corncobs and hydrolysis of xylan to xylose by xylanase. *Journal of Food Engineering* 77: 140-145.

## **4. Zarządzanie bezpieczeństwem zdrowotnym w pracy zawodowej**

### Health security management at work

Mateusz Grajek<sup>(3)</sup>, Dorota Szałabska<sup>(2)</sup>, Karolina Sobczyk<sup>(1)</sup>, Karolina Jędrzysek<sup>(4)</sup>, Sylwia Jaruga<sup>(5)</sup>

<sup>(1)</sup> Zakład Zdrowia Publicznego, Katedra Polityki Zdrowia Publicznego, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(2)</sup> Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa, Katedra Zdrowia Kobiety, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(3)</sup> Zakład Ekonomiki i Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(4)</sup> Zakład Medycyny Ratunkowej, Katedra Medycyny Ratunkowej i Neurochirurgii Dziecięcej, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(5)</sup> Zakład Promocji Zdrowia, Katedra Dietetyki, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Słowa kluczowe: bezpieczeństwo i higiena pracy, kierowcy zawodowi, ryzyko zawodowe, zatrucia pokarmowe

Sobczyk Karolina: ksobczyk@sum.edu.pl

### **Streszczenie**

Wśród grup zawodowych narażonych na wiele szkodliwych i uciążliwych czynników środowiska pracy znajdują się kierowcy pojazdów ciężarowych. Celem minimalizacji ich ryzyka zdrowotnego istotną kwestią dla pracodawcy powinna być identyfikacja wszystkich zagrożeń związanych z pracą, a nie ograniczanie się jedynie do oceny ryzyka chorób związanych z tradycyjnymi narażeniami. Należy pamiętać, że kierowcy zawodowi mogą być narażeni na szereg różnych czynników szkodliwych dla zdrowia, takich jak patogeny wywołujące zatrucia pokarmowe. Celem niniejszej pracy była ocena polityki bezpieczeństwa w przedsiębiorstwie transportowym w kontekście szkoleń dotyczących profilaktyki zatruc pokarmowych oraz wywierania presji na pracowników korzystających ze zwolnień lekarskich. W ramach projektu przeprowadzono anonimowe badanie kwestionariuszowe wśród kierowców ciężarówek, wykonujących trasy na długich dystansach. Badaniem objęto populację 220 osób stanowiących trzy odrębne grupy badawcze: kierowcy zatrudnieni w Polsce (110 osób), kierowcy zatrudnieni w Wielkiej Brytanii (70 osób) oraz kierowcy zatrudnieni w Holandii (40 osób). Na podstawie badania określono odsetek kierowców edukowanych w zakresie profilaktyki zatruc pokarmowych przez pracodawcę lub z jego polecenia. Ponadto wykazano liczbę kierowców poddawanych presji w związku z korzystaniem ze zwolnienia lekarskiego w zasadnych przypadkach oraz oceniono wpływ pracodawcy na jakość żywienia kierowców. Wszystkie wyżej wymienione aspekty zostały porównane pomiędzy kierowcami zatrudnionymi w poszczególnych krajach.

### **1. Wstęp**

Ryzyko stanowi nieodłączny element każdej ludzkiej działalności, a co za tym idzie pojawia się również w związku z wykonywaną pracą zawodową. Czynności wykonywane w związku z zatrudnieniem nie zawsze muszą zagrażać zdrowiu fizycznemu pracownika, ponieważ już samo poczucie obowiązku pracy może powodować jego dyskomfort psychiczny wynikający z subiektywnej oceny ograniczenia poczucia wolności. Niemniej jednak zazwyczaj ryzyko utraty zdrowia osoby zatrudnionej wynika z narażenia na czynniki niekorzystnie wpływające na organizm ludzki obecne na stanowisku pracy. Wśród grup zawodowych narażonych na wiele szkodliwych i uciążliwych czynników środowiska pracy znajdują się kierowcy pojazdów ciężarowych (Wągrowska-Koski 2007).

Zarządzanie ryzykiem zdrowotnym w firmie powinno stanowić działanie kompleksowe, realizowane przez zakładowe służby BHP, lekarzy medycyny pracy oraz samych pracowników. Istotną kwestią powinna być identyfikacja wszystkich zagrożeń związanych z wykonywaną pracą,



a nie ograniczanie się jedynie do oceny ryzyka chorób związanych z tradycyjnymi narażeniami. Należy pamiętać, że kierowcy zawodowi, szczególnie wykonując trasy na długich dystansach, mogą być narażeni nie tylko na utratę zdrowia lub życia w wypadkach samochodowych, ale także na szereg innych czynników zagrażających zdrowiu. Do czynników takich należą m.in. patogeny wywołujące zatrucia pokarmowe, których wystąpieniu sprzyjać może utrudniony dostęp do żywności odpowiedniej jakości, zapleczka sanitarnego oraz usług medycznych (Wągrowska-Koski 2007).

Obowiązek podjęcia odpowiednich środków w celu zapewnienia bezpieczeństwa i ochrony zdrowia pracowników nakłada na pracodawców dyrektywa unijna z 12 czerwca 1989 roku o wprowadzeniu środków w celu zwiększenia bezpieczeństwa i poprawy zdrowia pracowników. Zmniejszanie ryzyka zawodowego do najniższego możliwego poziomu powinno stanowić jeden z priorytetów działań pracodawcy (Dyrektywa unijna z 12 czerwca 1989, 89/391/EWG). W warunkach polskich podstawę prawną ochrony zdrowia pracowników przed zagrożeniami związanymi z czynnikami szkodliwymi i uciążliwymi związanymi z pracą oraz podejmowania działań zapobiegających niekorzystnym skutkom zdrowotnym stanowi ustawa Kodeks Pracy z 26 czerwca 1974 roku. Zgodnie z art. 226 ww. ustawy pracodawca ocenia i dokumentuje ryzyko zawodowe związane z wykonywaną pracą oraz stosuje niezbędne środki profilaktyczne zmniejszające ryzyko, a także informuje pracowników o ryzyku zawodowym wiążącym się z wykonywaną pracą oraz o zasadach ochrony przed zagrożeniami (Ustawa z 26 czerwca 1974, 2018, poz. 917).

Obowiązki pracodawcy dotyczące zapewnienia pracownikom bezpiecznych i higienicznych warunków pracy zawiera również Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Socjalnej z 26 września 1997 roku w sprawie ogólnych przepisów bezpieczeństwa i higieny pracy. Przepisy tego aktu prawnego nakazują pracodawcy ograniczanie ryzyka zawodowego poprzez stosowanie właściwej organizacji pracy, koniecznych środków profilaktycznych, a także informowanie i szkolenie pracowników (Rozporządzenie z 26 września 1997, 2003, poz. 1650).

Pracodawcy dla zapewnienia wysokiego poziomu bezpieczeństwa zdrowotnego pracownikom powinni organizować odpowiednie działania profilaktyczne. Nowoczesna profilaktyka środowiskowych zagrożeń zdrowia powinna uwzględniać przede wszystkim zapewnienie higienicznych warunków środowiska pracy oraz ograniczenie zdrowotnych skutków narażenia zawodowego i sposobu wykonywania pracy (Wągrowska-Koski E. 2002). Na pracodawcy, zgodnie z Kodeksem Pracy, spoczywa obowiązek przeprowadzania na swój koszt badań profilaktycznych (wstępnych, okresowych i kontrolnych), a także ponoszenia innych kosztów profilaktycznej opieki zdrowotnej, niezbędnej ze względu na warunki pracy (Ustawa z 26 czerwca 1974, 2018, poz. 917). Ponadto, zgodnie z ustawą z 6 września 2001 roku o transporcie drogowym, przedsiębiorca prowadzący działalność gospodarczą w zakresie przewozu osób lub rzeczy zobowiązany jest do ponoszenia kosztów badań lekarskich i psychologicznych niezbędnych do uzyskania przez pracowników świadectwa kwalifikacji (Ustawa z 6 września 2001, 2017, poz. 2200).

Zarządzanie bezpieczeństwem i higieną pracy obejmuje aspekty wiążące się z rozwijaniem i realizacją polityki bezpieczeństwa pracy i ochrony zdrowia. Celem działań z zakresu zarządzania w tym przypadku jest redukcja ryzyka utraty życia lub zdrowia do akceptowalnego poziomu z punktu widzenia obowiązującego prawa, ekonomii i etyki (CIOP 2002). Nowoczesne zarządzanie wymaga systematycznego spojrzenia na zagadnienia bezpieczeństwa i higieny pracy, ponieważ dobrze działający system zarządzania zdrowiem i bezpieczeństwem w firmie ułatwia zbieranie i analizę informacji, właściwe ustalenie priorytetów oraz formułowanie celów i zadań. Jedną z najistotniejszych składowych systemu zarządzania bezpieczeństwem pracy i ochroną zdrowia jest ocena ryzyka zawodowego na stanowiskach pracy oraz w skali całego przedsiębiorstwa (PIP 2011).

W prawodawstwie polskim ustalone zostały także obowiązki jednostek innych niż pracodawca, dotyczące kształtowania środowiska pracy w zakresie oceny ryzyka zawodowego. Zgodnie z ustawą z 27 czerwca 1997 roku o służbie medycyny pracy (art. 6) służba ta jest właściwą do ograniczania szkodliwego wpływu pracy na zdrowie poprzez realizowanie zadań z zakresu rozpoznawania i oceny ryzyka zawodowego w środowisku pracy oraz informowanie pracodawców i pracowników o możliwościach wystąpienia niekorzystnych skutków zdrowotnych będących jego następstwem [Ustawa z 27 czerwca 1997, 2018, poz. 1155].

Kierowcy, zgodnie z przepisami ustawy o transporcie drogowym z 6 września 2001 roku, podlegają badaniu lekarskiemu i psychologicznemu (Ustawa z 6 września 2001, 2017, poz. 2200). Ponadto zakres badań powinien umożliwić ustalenie istnienia lub braku przeciwwskazań zdrowotnych do kierowania pojazdami, zgodnie z ustawą Prawo o ruchu drogowym z 20 czerwca 1997 roku [Ustawa z 20 czerwca 1997, 2018, poz. 1990]. Kwestie dotyczące badań profilaktycznych pracowników reguluje również Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie Pracy (Rozporządzenie z 30 maja 1996, 2016, poz. 2067).

Wspomniane powyżej akty prawne nie precyzują szczegółowo zakresu badań, które powinny zostać przeprowadzone przez lekarza medycyny pracy, co powoduje rozbieżność w interpretacji przepisów przez lekarzy i pracodawców, a to z kolei może być źródłem konfliktu. Pracodawca dąży zwykle do minimalizacji kosztów, więc jego intencją będzie okrojenie katalogu badań profilaktycznych, które finansuje swoim pracownikom. Lekarz medycyny pracy natomiast powinien krytycznie zweryfikować skierowanie na badanie profilaktyczne wystawione przez pracodawcę i uzupełnić je o informacje pozwalające na ustalenie właściwego zakresu badań (Wągrowska-Koski 2007). W związku z występowaniem tego typu sytuacji spornych koniecznym wydaje się wdrożenie jednolitych zasad przeprowadzania badań profilaktycznych różnych grup kierowców. Prawidłowe funkcjonowanie służby medycyny pracy wymaga jej wzajemnej współpracy z pracodawcami i pracownikami. Tylko taka współpraca zagwarantuje pracownikom odpowiednie kontrolowanie ich stanu zdrowia i natychmiastowe podejmowanie odpowiednich decyzji, mających na celu ochronę ich zdrowia.

Celem głównym niniejszej pracy była ocena systemu zarządzania bezpieczeństwem zdrowotnym w przedsiębiorstwach transportowych.

## **2. Materiał i metody**

W ramach pracy przeprowadzono anonimowe badanie kwestionariuszowe wśród kierowców ciężarówek, wykonujących trasy na długich dystansach. Badaniem objęto populację 220 osób stanowiących trzy odrębne grupy badawcze: kierowcy zatrudnieni w Polsce (110 osób), kierowcy zatrudnieni w Wielkiej Brytanii (70 osób) oraz kierowcy zatrudnieni w Holandii (40 osób). Przy opracowywaniu bazy danych i końcowych wyników posłużono się pakietem MS Office Excel. Dane pochodzące z badania kwestionariuszowego oraz badania testowego zostały zakodowane jako zmienne jakościowe w skali nominalnej lub porządkowej. Statystycznej analizie danych dokonano za pomocą pakietu Statistica 10 firmy StatSoft wykorzystując przy tym test  $\chi^2$  dla cech jakościowych (przyjęto poziom istotności równy  $p < 0,05$ ) wraz ze współczynnikiem siły zależności V-Cramér'a.

## **3. Wyniki**

Wszyscy respondenci byli reprezentantami płci męskiej. Średnia wieku ankietowanych to 38 lat - najmłodszy kierowca był w wieku 23 lat, najstarszy natomiast miał 62 lata. Podział badanej zbiorowości na grupy badawcze przedstawia rysunek 1. Źródłem wszystkich rycin oraz tabel ukazanych w 3 rozdziale pracy jest opracowanie własne na podstawie wyników autorskiej ankiety.

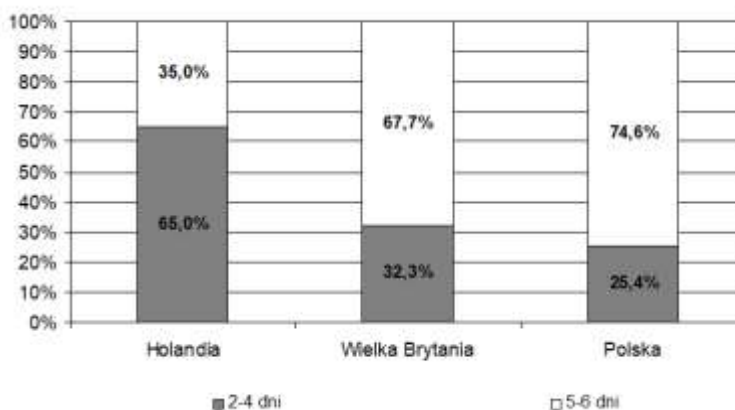
Badani kierowcy najczęściej spędzają w trasie 5-6 dni (46,4%). 2-4 dni to średnia długość trasy w przypadku 28,2% respondentów, natomiast 7-14 dni – 25,4% badanych. Kierowcy zatrudnieni w Holandii odbywają najczęściej trasy długości 2-3 dni, pracujący w firmach brytyjskich 5-6 dni, natomiast respondenci z polskich przedsiębiorstw – 7-14 dni. Długość średniej trasy badanych kierowców w podziale na grupy badawcze ukazuje Tab. 1.

W ramach pracy za pomocą testu  $\chi^2$  wykazano znamiennej statystycznie zależność między długością trasy kierowców zawodowych a krajem zatrudnienia ( $p < 0,05$ ). Kierowcy zatrudnieni w Holandii w większości (65%) spędzają w trasie około 2-4 dni. W Wielkiej Brytanii oraz w Polsce znacznie częściej długość trasy wynosi 5-6 dni – odpowiednio 67,7% oraz 74,6%. Obserwowaną zależność wykazano na niskim poziomie ( $V = 0,32$ ). W analizie nie uwzględniono długości trasy wynoszącej 7-14 dni ze względu na brak odpowiednich wartości oczekiwanych, co wynika z faktu,

iz żaden z kierowców zatrudnionych w Holandii nie zadeklarował pełnienia obowiązków służbowych w takim czasie. Należy podkreślić natomiast, iż spośród wszystkich ankietowanych kierowców zatrudnionych w Polsce aż 46,4% spędza w trasie właśnie 7-14 dni. Zależność statystyczną między długością trasy a krajem zatrudnienia zilustrowano za pomocą Rys. 1.

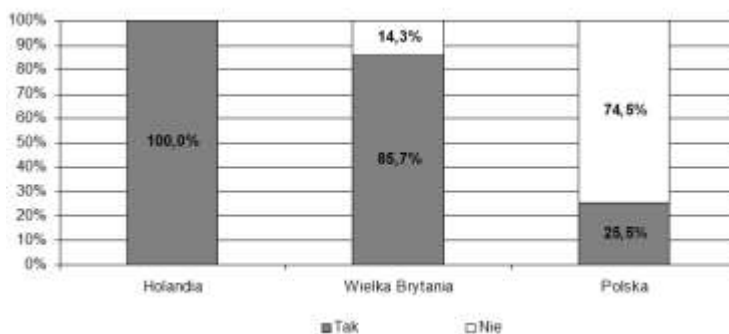
**Tab. 1.** Średnia długość trasy kierowców w podziale na grupy badawcze (n=220).

Średnia czas trwania trasy (w dniach)	Holandia	Wielka Brytania	Polska	Razem
2-4	<b>65,0%</b>	30,0%	13,6%	28,2%
5-6	35,0%	<b>62,9%</b>	40,0%	46,4%
7-14	0,0%	7,1%	<b>46,4%</b>	25,4%
Razem	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



**Rys. 1.** Zależność między średnią długością trasy a krajem zatrudnienia kierowców zawodowych (n=164,  $p < 0,05$ ,  $\chi^2 = 17,26$ ).

Badanie wykazało, że dodatki przeznaczone na zakup żywności w trasie wchodzą w skład wynagrodzenia 100% kierowców zatrudnionych w Holandii, 85,7% ankietowanych pracujących w firmach brytyjskich oraz 25,5% kierowców z polskich przedsiębiorstw. Rys. 2 ilustruje fakt otrzymywania wyżej wymienionych dodatków w podziale na grupy badawcze.



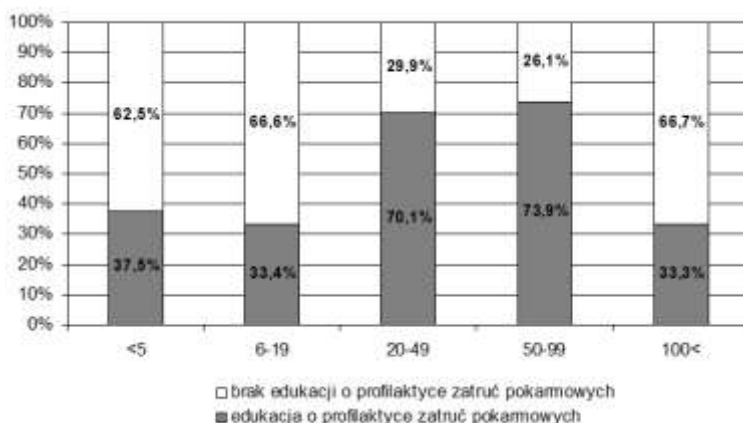
**Rys. 2.** Otrzymywanie dodatków na zakup żywności podczas trasy w ramach wynagrodzenia respondentów (n=220).

W ramach pracy zbadano, czy kierowcy są poddawani edukacji o profilaktyce zatruc pokarmowych przez pracodawcę, osobę przeprowadzającą szkolenie z zakresu BHP czy pierwszej pomocy lub przez lekarza medycyny pracy. Żaden z respondentów nie był edukowany w tym zakresie przez samego pracodawcę. W ramach szkolenia BHP edukowano 27,7% ankietowanych, natomiast podczas szkolenia z pierwszej pomocy – 36,8% badanych. Lekarz medycyny pracy informował o profilaktyce zatruc pokarmowych 16,8% kierowców biorących udział w badaniu. Jednostki edukujące kierowców w poszczególnych krajach w zakresie profilaktyki zatruc pokarmowych przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Osoby informujące kierowców o profilaktyce zatruc pokarmowych (n=220).

Edukacja dotycząca zatruc pokarmowych		Holandia	Wielka Brytania	Polska	Razem
osoba przeprowadzająca szkolenie BHP	Tak	0,0%	<b>34,0%</b>	<b>33,6%</b>	<b>27,7%</b>
	Nie	100,0%	66,0%	66,4%	72,3%
osoba przeprowadzająca szkolenie z pierwszej pomocy	Tak	<b>100,0%</b>	<b>50,0%</b>	<b>5,5%</b>	<b>36,8%</b>
	Nie	0,0%	50,0%	94,5%	63,2%
lekarz medycyny pracy	Tak	<b>65,0%</b>	<b>15,7%</b>	0,0%	<b>16,8%</b>
	Nie	35,0%	84,3%	100,0%	83,2%

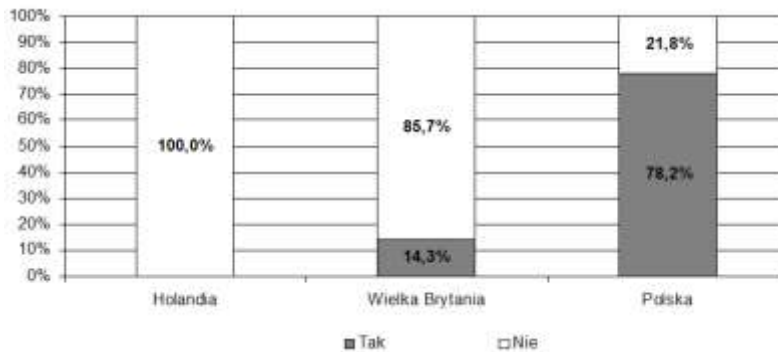
Przeprowadzona przy pomocy testu  $V^2$  analiza statystyczna wykazała istnienie zależności między podejmowaniem edukacji pracowników dotyczącej profilaktyki zatruc pokarmowych a wielkością przedsiębiorstwa wyrażoną liczbą zarejestrowanych samochodów ( $p < 0,05$ ). Edukacji w tym zakresie zostaje poddany największy odsetek kierowców z firm posiadających 50-99 samochodów ciężarowych (73,9%) oraz z liczbą samochodów w przedziale 20-49 (70,1%). W pozostałych przedsiębiorstwach edukacji poddano mniejsze odsetki respondentów. Zaobserwowaną zależność wykazano na poziomie niskim ( $V = 0,31$ ). Zależność między edukacją pracowników o profilaktyce zatruc pokarmowych a wielkością przedsiębiorstwa wyrażoną w liczbie zarejestrowanych samochodów ciężarowych ukazuje Rys. 3.



Rys. 3. Zależność między edukacją pracowników o profilaktyce zatruc pokarmowych a wielkością przedsiębiorstwa wyrażoną w liczbie zarejestrowanych samochodów ciężarowych (n=220,  $p < 0,05$ ,  $V^2 = 21,3$ ).

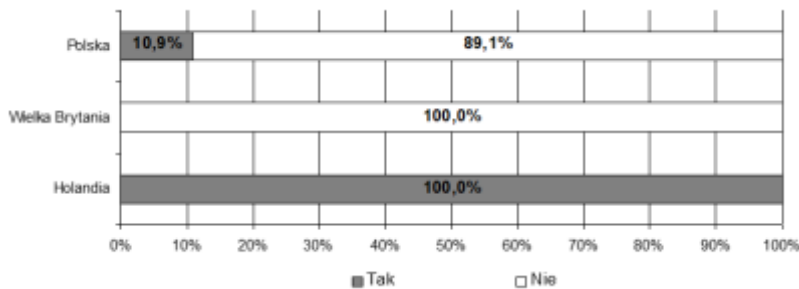
Wśród respondentów rezygnujących ze zwolnień lekarskich w trakcie choroby w związku z presją wywieraną przez pracodawcę znalazło się 78,2% kierowców zatrudnionych w Polsce oraz 14,3% kierowców pracujących w brytyjskich przedsiębiorstwach. Żaden z 40 badanych kierowców

zatrudnionych w Holandii nie odczuwa presji pracodawcy w związku z korzystaniem ze zwolnienia w trakcie choroby. Rysunek 4 ilustruje odsetek respondentów rezygnujących ze zwolnień lekarskich w związku z presją pracodawcy w podziale na grupy badawcze.



**Rys. 4.** Rezygnacja ze zwolnień lekarskich w trakcie choroby pod wpływem presji pracodawcy w zależności od grupy badawczej (n=220).

Analiza poszczególnych grup kierowców wykazała, że zakład pracy gwarantuje zbiorowe ubezpieczenie zdrowotne wszystkim badanym zatrudnionym w Holandii oraz 10,9% pracującym w polskich firmach transportowych. Żadnemu z kierowców zatrudnionych w Wielkiej Brytanii zakład pracy nie gwarantuje takiego ubezpieczenia. Liczbę ankietowanych, którym zakład pracy gwarantuje zbiorowe ubezpieczenie zdrowotne ukazuje Rys. 5.



**Rys. 5.** Gwarancja zbiorowego ubezpieczenia zdrowotnego przez pracodawcę w zależności od kraju zatrudnienia (n=220).

#### 4. Dyskusja i wnioski

Zawód kierowcy samochodów ciężarowych to praca odpowiedzialna i obciążona dużym ryzykiem zawodowym. Minimalizacja tego ryzyka powinna leżeć zarówno w gestii pracodawcy, jak i samego pracownika firmy transportowej. Punktem wyjścia w działaniach pracodawców powinno być opracowanie i wdrożenie odpowiedniego systemu zarządzania bezpieczeństwem i higieną pracy, który zapewni pracownikom na wszystkich stanowiskach bezpieczne dla zdrowia warunki do wykonywania czynności zawodowych. Rola samych kierowców w ograniczaniu ryzyka zdrowotnego polega w przeważającej mierze na przestrzeganiu przepisów BHP i przepisów o ruchu drogowym oraz na zachowaniu zdrowego rozsądku. Kwestią kluczową dla zapewnienia pełnej ochrony zdrowia pracowników przedsiębiorstw transportowych jest eliminowanie wszystkich ryzyk zdrowotnych, włączając w to również zagrożenia niewynikające bezpośrednio z prowadzenia pojazdu i przewożenia ładunków, ale związane z życiem codziennym podczas tras dalekobieżnych. Przykładem tego typu zagrożeń może być zwiększone ryzyko wystąpienia zatrucia pokarmowego, o czym traktuje niniejsza praca.

Badania własne wykazały, że pracodawcy w żadnym z analizowanych krajów nie informują osobiście kierowców zawodowych o możliwości wystąpienia zatruc pokarmowych w związku ze specyfiką ich pracy oraz o profilaktyce tego typu schorzeń. Sytuacja kierowców zatrudnionych

w polskich przedsiębiorstwach w aspekcie edukacji o profilaktyce zatruc pokarmowych jest znacznie gorsza niż w przypadku dwóch porównywanych krajów Unii Europejskiej. W Polsce edukacji takiej poddano niewiele ponad 38% badanych, podczas gdy w Wielkiej Brytanii było to ponad 75%, a w Holandii – 100%. Należy również podkreślić, że w Holandii edukacja taka leży głównie w gestii osoby przeprowadzającej szkolenie BHP oraz lekarza medycyny pracy, natomiast w Wielkiej Brytanii większość osób poinformowano o profilaktyce zatruc pokarmowych w ramach szkolenia z pierwszej pomocy. Lekarz medycyny pracy w warunkach polskich nie informował o tym problemie żadnego z respondentów, natomiast nieliczni dowiedzieli się o profilaktyce zatruc pokarmowych od osoby przeprowadzającej szkolenie z zakresu BHP. Źródłem istniejącego stanu rzeczy wydaje się być brak precyzyjnych uregulowań prawnych odnośnie obowiązków poszczególnych jednostek, mających wpływ na kształtowanie postaw zdrowotnych pracowników, jak osoby przeprowadzające szkolenia pracownicze (pierwsza pomoc, BHP) oraz służba medycyny pracy.

Kolejną, niezwykle widoczną różnicą pomiędzy przedsiębiorstwami w analizowanych krajach jest dbałość pracodawcy o właściwej jakości wyżywienie kierowców tras dalekobieżnych. Respondenci zatrudnieni w polskich przedsiębiorstwach w niewiele ponad 25% otrzymują dodatek do wynagrodzenia przeznaczony na zakup żywności, podczas gdy w Wielkiej Brytanii otrzymuje go ponad 85% kierowców, a w Holandii – 100%. Sytuacja wydaje się być jeszcze bardziej niepokojąca, jeśliby przyrzeć się średniej długości trasy w przypadku poszczególnych grup badawczych, gdzie w Holandii jest to najczęściej 2-3 dni, w Wielkiej Brytanii 4-6 dni, natomiast w Polsce 7-14 dni. Kierowca zatrudniony w polskim przedsiębiorstwie, spędzający w trasie co najmniej dwa razy więcej czasu niż pracownik w Holandii, bez dodatku do pensji na wyżywienie oraz z relatywnie mniejszym wynagrodzeniem wydaje się być bardziej narażony na spożywanie żywności gorszej jakości, co z kolei przełożyć się może na wyższe ryzyko wystąpienia u niego zatrucia pokarmowego.

Niepokojącym wydaje się fakt, że ponad 78% kierowców zatrudnionych w Polsce odczuwa presję pracodawcy w związku z przebywaniem na zwolnieniu lekarskim. Tego typu działania służące zmniejszeniu odsetka absencji chorobowych są niewątpliwie nieetyczne oraz w dłuższej perspektywie czasu nieopłacalne ze względu na zachwianie relacji na poziomie pracodawca-pracownik. Również w tym aspekcie różnica między przedsiębiorstwami w poszczególnych krajach jest rażąca, ponieważ żaden z zatrudnionych w Holandii kierowców nie odczuwa tego typu presji, natomiast w przypadku Wielkiej Brytanii jest to niewiele ponad 14% ankietowanych.

Znamienita większość badań naukowych w grupach kierowców zawodowych dotyczy ich ryzykownych zachowań seksualnych oraz ryzyka zdrowotnego związanego z wypadkami drogowymi. Sposób żywienia tej grupy zawodowej jest zwykle poruszany w analizach w kontekście otyłości oraz czynników ryzyka chorób układu krążenia. Prezentowane badanie należy traktować jako pilotażowe, ze względu na stosunkowo niedużą grupę poddaną badaniu, jednakże jego wyniki uwidaczniają potrzebę edukowania pracowników transportu w zakresie profilaktyki zatruc pokarmowych oraz wskazują na zasadność kontynuowania badań nad tym tematem.

Wnioski płynące z przeprowadzonego badania są następujące:

- a) System dodatków na zakup żywności wchodzących w skład wynagrodzenia pracowników stosowany jest głównie przez pracodawców holenderskich i brytyjskich.
- b) Pomiędzy przedsiębiorstwami polskimi, brytyjskimi i holenderskimi występują znaczne różnice zarówno w odsetkach kierowców poddanych edukacji w zakresie profilaktyki zatruc pokarmowych, jak i jednostkach zajmujących się przekazywaniem tego typu informacji, ponieważ w zależności od kraju są to lekarze medycyny pracy lub osoby przeprowadzające szkolenie z zakresu BHP czy też pierwszej pomocy.
- c) Pracodawcy respondentów zatrudnionych w Polsce prezentują niewłaściwe podejście do zarządzania bezpieczeństwem zdrowotnym kierowców w aspekcie narażenia na zatrucia pokarmowe, co przejawia się zaniedbywaniem kwestii edukacji pracowników w zakresie profilaktyki tego typu zatruc, wywieraniem presji psychicznej na osoby korzystające ze zwolnień lekarskich w trakcie choroby oraz brakiem aktywności w zakresie umożliwienia pracownikom korzystania z zakładowych ubezpieczeń zdrowotnych.

## **5. Literatura**

- CIOP (2002) Ulotka informacyjna: Co to jest system zarządzania bezpieczeństwem i higieną pracy i jak go wdrożyć w przedsiębiorstwie? Warszawa, 2002.
- Dyrektywa unijna z 12 czerwca 1989 roku o wprowadzeniu środków w celu zwiększenia bezpieczeństwa i poprawy zdrowia pracowników (89/391/EWG).
- Państwowa Inspekcja Pracy (2011) Materiały informacyjne: Zarządzanie ryzykiem w pracy kierowców.
- Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Socjalnej z dnia 26 września 1997 r. w sprawie ogólnych przepisów bezpieczeństwa i higieny pracy (Dz. U. z 2003 r. Nr 169, poz. 1650).
- Rozporządzenie ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie Pracy (Dz.U. 2016 poz. 2067).
- Ustawa z dnia 20 czerwca 1997 r. Prawo o ruchu drogowym (Dz.U. 2018 poz. 1990 z późn. zm.).
- Ustawa z dnia 26 czerwca 1974 r. Kodeks Pracy (Dz.U. 2018 poz. 917 z późn. zm.).
- Ustawa z dnia 27 czerwca 1997 r. o służbie medycyny pracy (Dz.U. 2018 poz. 1155 z późn. zm.).
- Ustawa z dnia 6 września 2001 r. o transporcie drogowym (Dz.U. 2017 poz. 2200 z późn. zm.).
- Wągwowska-Koski E (2007) Zagrożenia zdrowia kierowców pojazdów silnikowych związane ze szkodliwymi i uciążliwymi warunkami środowiska pracy. Instytut Medycyny Pracy, Łódź, s. 101-106.
- Wągwowska-Koski E (2002) Zespoły bólowe kręgosłupa u kierowców pojazdów silnikowych: przyczyny, profilaktyka. Instytut Medycyny Pracy, Łódź, s. 3-5.

## **5. Wpływ pola elektromagnetycznego na zdrowie człowieka**

The influence of the electromagnetic field on human health

Mateusz Grajek<sup>(1)</sup>, Karolina Jędrzysek<sup>(2)</sup>, Dorota Szałabska<sup>(3)</sup>, Karolina Sobczyk<sup>(4)</sup>, Sylwia Jaruga<sup>(5)</sup>

<sup>(1)</sup> Zakład Zdrowia Publicznego, Katedra Polityki Zdrowia Publicznego, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(2)</sup> Zakład Medycyny Ratunkowej, Katedra Medycyny Ratunkowej i Neurochirurgii Dziecięcej, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(3)</sup> Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa, Katedra Zdrowia Kobiety, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(4)</sup> Zakład Ekonomiki i Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(5)</sup> Zakład Promocji Zdrowia, Katedra Dietetyki, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Sobczyk Karolina: ksobczyk@sum.edu.pl

### **Streszczenie**

Wszystkie urządzenia zasilane prądem elektrycznym wytwarzają pola elektromagnetyczne. Są one niewidoczne - pole magnetyczne, elektryczne, promieniowanie jonizujące oraz wiele innych form energii i to właśnie dlatego bagatelizujemy ich rzeczywiste znaczenie. Organizm człowieka, jak większość organizmów żywych, nie posiada możliwości jego detekcji (do wyjątków należą między innymi niektóre bakterie i owady oraz ptaki, które wykorzystują stałe pole magnetyczne ziemi do nawigacji).

Pole elektromagnetyczne towarzyszy człowiekowi od początku jego istnienia. Obecnie poza naturalnymi źródłami emitującymi pole, coraz częściej jesteśmy narażeni na wpływ pola elektromagnetycznego generowanego przez urządzenia techniczne. Mimo, że stale jesteśmy otoczeni przez urządzenia elektryczne i trudno uniknąć kontaktu z falami elektromagnetycznymi, istnieją sposoby na wyeliminowanie (lub ograniczenie) szkodliwego promieniowania na co dzień. Najważniejszą rolę odgrywa tutaj profilaktyka i świadomość zagrożeń.

Wpływ pola elektromagnetycznego na zdrowie człowieka w dalszym ciągu jest przedmiotem wielu badań i kontrowersji. Obecnie przyjmuje się, iż długotrwałe przebywanie w polu elektromagnetycznym (np. w pobliżu niektórych domowych urządzeń), może być czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo zachorowania na niektóre typy nowotworów. Najbardziej wrażliwy na elektromagnetyzm jest układ odpornościowy, hormonalny, nerwowy i rozrodczy. Pole elektromagnetyczne może powodować bezpłodność (zarówno kobiet jak i mężczyzn). Pierwsze oznaki i sygnały ostrzegawcze to zmęczenie, drażliwość, zaburzenia snu, pamięci i uwagi.

Słowa kluczowe: organizm człowieka, pole elektromagnetyczne, pole magnetyczne, zdrowie, fale elektromagnetyczne, prąd elektryczny.

### **1. Wstęp**

Rozwój technologiczny w ostatnich dekadach doprowadził obecnie do tego, że trzeba nauczyć się życia z nadmiernym polem elektromagnetycznym. Rewolucja technologiczna z przełomu XX i XXI w. spowodowały bowiem znaczący wzrost kombinacji pól elektromagnetycznych o różnej częstotliwości, z którymi każdy styka się w domu czy pracy (sieci WiFi, telefonia komórkowa itp.). Źródła pola elektromagnetycznego znajdują się w środowisku domowym i zawodowym większości ludzi, a temat ich szkodliwości dla zdrowia poruszany jest dość rzadko i opieszale. Warto jednak zapamiętać, że pola elektromagnetyczne nie są obce naturze – światło, które widzimy również jest falą elektromagnetyczną, a nasza planeta to w przerośnięty jeden wielki generator takiego pola. Tak samo człowiek emitujemy fale o różnej częstotliwości. Zmienne pola elektromagnetyczne docierają do nas z przestrzeni kosmicznej i pochodzą zarówno od Słońca, jak i spoza naszego układu



słonecznego. Wiedza i zrozumienie pewnych procesów może być kluczem do zastąpienia strachu przed niektórymi zjawiskami na korzyść świadomych działań w zakresie techniki, medycyny i socjologii (Karpowicz 2007).

## 2. Opis zagadnienia

Pole elektromagnetyczne to stan przestrzeni, w której na obiekt fizyczny mających ładunek elektryczny działają siły o naturze elektromagnetycznej. Pole elektromagnetyczne jest układem dwóch pól: pola elektrycznego i pola magnetycznego. Mówiąc inaczej, w polu elektromagnetycznym na każdy ładunek elektryczny działa określona siła, a w każdym jego punkcie jest możliwe określenie wektorów natężenia pola elektrycznego i magnetycznego. W celu scharakteryzowania pola elektromagnetycznego jako fizycznego czynnika środowiska pracy stosuje się znacznie więcej parametrów niż w celu opisu jego pól składowych. Należą do nich:

- natężenie pól elektrycznych [V/m lub  $\text{m kg s}^{-3} \text{A}^{-1}$ ]
- natężenie pól magnetycznych [A/m lub  $\text{A m}^{-1}$ ],
- częstotliwość pól [Hz lub  $\text{s}^{-1}$ ],
- gęstość mocy promieniowania [ $\text{W/m}^2$  lub  $\text{kg s}^{-3}$ ],
- czas ekspozycji człowieka.

Pole elektryczne odpowiada za oddziaływanie między naładowanymi elektrycznie cząstkami. Opisuje je wektor natężenia pola elektrycznego (w układzie SI jednostką natężenia pola elektrycznego jest niuton na kulomb):

$$E = \frac{F}{q}$$

gdzie:

$F$  – siła, jaką pole elektryczne wywiera w danym miejscu na ładunek punktowy,

$q$  – wartość ładunku.

Składową magnetyczną pola elektromagnetycznego charakteryzuje wektor natężenia pola magnetycznego powstały na skutek zmian pola elektrycznego w czasie przez układ poruszających się ładunków:

$$\int_C H \times dI = I$$

gdzie:

$H$  – natężenie pola magnetycznego,

$I$  – prąd przepływający przez dowolną powierzchnię rozpiętą na zamkniętym konturze  $C$ .

Natężenie pola magnetycznego wyraża się w układzie SI w amperach na metr.

Innymi istotnymi parametrami poruszonymi podczas omawianej tematyki są:

- gęstość mocy  $S$ , wielkość wektorowa charakteryzująca promieniowanie elektromagnetyczne, wyrażona w watach na metr kwadratowy ( $\text{W/m}^2$  lub  $\text{kg s}^{-3}$ ),
- częstotliwości pól  $f$ , pola elektromagnetyczne mogą być stałe lub zmienne w czasie, a zmienność tę wyraża się przez liczbę zmian na sekundę, wyrażaną w hercach,
- czas  $t$  ekspozycji człowieka na działanie pola wyrażany w sekundach lub w większych, pochodnych jednostkach czasu,
- szybkość pochłaniania właściwego energii SAR (ang. specific absorption rate), jest to szybkość, z jaką energia jest pochłaniana w jednostce masy tkanki ciała. Jednostką współczynnika SAR jest wat na kilogram [ $\text{W kg}^{-1}$ ]. Współczynnik uśredniony dla całego ciała jest powszechnie przyjętą miarą oddziaływania termicznego pola o częstotliwościach radiowych (RF),
- indukcja magnetyczna  $B$ , wielkość wektorowa charakteryzująca pole magnetyczne, wyrażana w teslach [ $\text{T}$  lub  $\text{kg s}^{-2} \text{A}^{-1}$ ].

Ze względu na źródło pochodzenia pola elektromagnetycznego możemy wyróżnić dwa jego rodzaje: naturalne i sztuczne. Pole elektromagnetyczne może mieć charakter naturalny – wytwarzane jest wówczas przez źródła naturalne znajdujące się w skorupie ziemskiej i jej otoczeniu.

Promieniowanie naturalne to pole geomagnetyczne, pola zjawisk zachodzących w atmosferze ziemskiej oraz pola z przestrzeni pozaziemskiej. Pole sztuczne jest związane z niezamierzonym przez człowieka promieniowaniem elektromagnetycznym urządzeń zasilanych energią elektryczną w tym, również pole wytworzone sztucznie przez urządzenia znajdujące się w najbliższym otoczeniu człowieka. Źródłami pierwotnymi sztucznego pola elektromagnetycznego są w głównej mierze urządzenia zasilane napięciem znamionowym 230 V (dla sprzętu jednofazowego) lub 400 V (dla innego sprzętu), obiekty naelektryzowane oraz trwałe magnesy. Wtórny źródłem pola jest obiekt zewnętrzny, indukujący własne pole elektromagnetyczne w wyniku oddziaływania na niego zewnętrznego pola elektromagnetycznego. W praktyce parametrem od którego będzie zależne nasze podejście do tematyki wpływu pola elektromagnetycznego na zdrowie człowieka będzie jego częstotliwość. Pole elektromagnetyczne zgodnie z art. 3 pkt 18 ustawy z dnia 27 kwietnia 2001 r. Prawo ochrony środowiska (Dz.U. 2001 nr, 62 poz. 627) określone jest jako „pole o częstotliwościach od 0 Hz do 300 GHz”. Z przytoczonych przykładowych zakresów częstotliwości i ich zastosowania (Tab. 1) wynika, że liczba osób zawodowo narażonych na działanie pól elektromagnetycznych jest stosunkowo duża. Źródłem pola elektromagnetycznego wielkiej częstotliwości (od ok. 0,1 MHz do ok. 60 GHz) są instalacje radiokomunikacyjne (radiowe, internetowe, , telewizyjne, telefonii komórkowej). Są one istotne ze względu na szeroki zasięg działania oraz powszechność występowania (Kasprzyk i Butlewski 2013).

**Tab.1.** Przykładowe zakresy częstotliwości i sposoby ich wykorzystania (Michałowska-Samonek 2008).

<b>Częstotliwość</b>	<b>Zastosowanie</b>
0–0,3 kHz	trakcja elektryczna prądu stałego, technologie elektrostatyczne, linie przesyłowe prądu stałego, medycyna, elektroenergetyka
0,3–3 kHz	sterowanie częstotliwością akustyczną, medycyna, łączność, piece indukcyjne, hartowanie, topienie, lutowanie, rafinacja
3–30 kHz	telekomunikacja, radionawigacja, medycyna, ogrzewanie indukcyjne, topienie, hartowanie, rafinacja
30–300 kHz	radionawigacja, telekomunikacja morska i aeronautyka, telefonia energetyczna nośna, radiolokacja, indukcyjne topienie metali, tomografia impedancyjna, układy zapłonowe
0,3–3 MHz	telekomunikacja, radionawigacja, radio amatorskie, radiofonia AM, spawanie RF, zgrzewarki opakowań, medycyna
3–30 MHz	pasmo częstotliwości użytku powszechnego, telekomunikacja międzynarodowa, diatermia, rezonans magnetyczny, ogrzewanie dielektryczne
30–300 MHz	policja, straż pożarna, amatorskie radia FM, telewizja VHF, diatermia, pogotowie ratunkowe, kontrola ruchu powietrznego, tomograf komputerowy NMR, ogrzewanie dielektryczne
0,3–3 GHz	radio amatorskie, radio taxi, straż pożarna, radary, radionawigacja, telewizja UHF, kuchenki mikrofalowe, telefonia komórkowa, diatermia, akceleratory
3–30 GHz	radary, telekomunikacja satelitarna, radio amatorskie, straż pożarna, samolotowe radary pogodowe, policja, radiolinie, alarmy przeciwwłamaniowe
30–300 GHz	radary, telekomunikacja satelitarna, radiolinie, radionawigacja.

### 3. Przegląd literatury

Powszechnie uważa się, że pola elektromagnetyczne nie są rejestrowane żadnymi zmysłami człowieka. Z tego powodu bardzo często traktowane są jako czynnik środowiskowy niezwykle tajemniczy i groźny dla życia i zdrowia człowieka. W pewnych rzeczywistych sytuacjach możliwe jest bezpośrednie odczuwanie pól elektromagnetycznych. Przykładowo w silnych polach

magnetycznych lub elektrycznych małych częstotliwości (kilkanaście do kilkudziesięciu Hz) człowiek może odczuwać wrażenia wzrokowe, tzw. magnetofosfeny i elektrofosfeny. W impulsowych polach mikrofalowych możliwe jest odczuwanie wrażeń słuchowych, tzw. zjawisko Frey'a (Karpowicz 2007). Badania skutków zdrowotnych ekspozycji na pola o różnych częstotliwościach dotyczą różnych funkcji organizmu, jak m.in.:

- funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego;
- warunków pobudzenie nerwów i mięśni prądami indukowanymi, wywołania wrażeń słuchowych lub wzrokowych;
- warunków wywołania lokalnego przegrzania tkanek wskutek absorpcji pola w organizmie lub przepływu prądów kontaktowych oraz jego skutków krótkoterminowych i odległych;
- ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe, m.in. białaczki, nowotwory mózgu i piersi;
- zaburzeń neurologicznych, m.in. choroby Parkinsona i Alzheimerera, aktywności mózgu, procesów pamięciowych;
- podrażnień oczu i zmętnienia soczewek;
- dolegliwości subiektywnych, takich jak: zaburzenia snu, drażliwość nerwowa, osłabienie ogólne, bóle głowy, szybkie męczenie się, ospałość;
- zaburzeń hormonalnych, zaburzeń płodności, rozwoju potomstwa;
- zmian skórnych;
- nadwrażliwości na pola elektromagnetyczne (Kiciński, Żera 2002)

Skutki oddziaływania pola elektromagnetycznego na człowieka można podzielić na skutki termiczne i pozatermiczne. Skutki termiczne to przede wszystkim wzrost temperatury tkanek, na które oddziałuje energia pola. Jest to jeden z najlepiej zbadanych efektów oddziaływania promieniowania na organizm narażony na wpływ pola. W czasie ekspozycji na promieniowanie część energii zostaje pochłonięta i zamieniona na ciepło. Obserwuje się 3 fazy tego zjawiska. Początkowa to szybki wzrost temperatury o 1-2 Kelwiny, później następuje utrzymanie się temperatury przez pewien czas na tym samym poziomie, a następnie ponowny, gwałtowny, szybki wzrost temperatury, czasami prowadzący do koagulacji tkanek. Zjawisko to znalazło zastosowanie w medycynie i jest wykorzystywane m. in. do rozgrzewania głębiej leżących okolic organizmu. Diatermia krótkofalowa jest metodą, która wykorzystuje pole elektromagnetyczne o częstotliwości ok. 27 MHz oddziaływujące na tkanki przekazując im swoją energię, która jest zamieniana w nich w ciepło (np. w celu wywołania przekrwienia). Kształt elektrod oraz częstotliwość mają wpływ na głębokość tego oddziaływania. Metoda diatermii krótkofalowej działa szczególnie na koci i wątrobę. Długotrwałe narażenie organizmu na pola elektromagnetyczne o częstotliwościach powyżej 100 kHz może doprowadzić do znaczącej absorpcji energii, wywołującej znaczący wzrost temperatury o charakterze zależnym od częstotliwości pola. Dla zakresu częstotliwości, w którym decydują skutki termiczne absorpcji energii pól elektromagnetycznych, eksperymentalnie ustalono, że jeżeli uśredniona dla całego zakresu szybkość pochłaniania właściwego (SAR), jest mniejsza od  $4 \text{ W kg}^{-1}$  (lub  $\text{W/kg}$ ), to nie może powstać wzrost temperatury tkanek organizmu o więcej niż 1 Kelwin. Na tej podstawie przyjmuje się, że warunki ekspozycji zawodowej nie powinny powodować przekroczenia  $\text{SAR} > 0,4 \text{ W kg}^{-1}$  (lub  $\text{W/kg}$ ). Wielkości SAR, występujące w ciele człowieka poddanego ekspozycji, wyznaczone są doświadczalnie w fantomach, metodami numerycznymi lub na podstawie badań wykonywanych na zwierzętach (Karpowicz 2007).

Skutki pozatermiczne to w głównej mierze wpływ pola elektromagnetycznego na układ nerwowy i percepcje narządów zmysłów, które mogą mieć wpływ na zdrowie psychiczne lub fizyczne. Objawy mogą ujawnić się pod postacią zawrotów głowy, wrażeń wzrokowych i słuchowych mogących zaburzać sprawność psychofizyczną osób poddanych działaniu pola. Jednym z efektów mogą być zmiany morfologiczne w tkankach i narządach. Największą wrażliwość pod tym względem wykazują tkanki obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. Pod wpływem pola mogą powstać zmiany w połączeniach międzyneuronowych komórek kory mózgowej. Pole elektromagnetyczne stanowi również zagrożenie dla prawidłowej czynności układu sercowonaczyniowego. U ludzi narażonych może występować m.in.: zwolnienie rytmu serca, zaburzenia rytmu serca, obniżenie

ciśnienia tętniczego. Należy również zaznaczyć, że pole to może wywołać zakłócenia pracy automatycznych urządzeń sterujących i elektronicznej aparatury medycznej w tym elektrostymulatorów serca oraz innych elektronicznych implantów medycznych (Karpowicz 2007).

Oddziaływanie zmiennego w czasie pola elektrycznego z organizmem ludzkim wywołuje przepływ ładunków elektrycznych (na zasadzie indukcji elektromagnetycznej) oraz polaryzację ładunków (formowanie dipoli elektrycznych i zmianę ustawienia w tkankach dipoli elektrycznych już istniejących). Prądy indukowane mogą zakłócać pracę organizmu na skutek interferencji z prądami endogennymi oraz wywoływać skutki termiczne wewnątrz ciała. Intensywność oddziaływań zależy od elektrycznych właściwości ciała, tzn. przewodności elektrycznej oraz przenikalności elektrycznej. Wielkości te są uzależnione od częstotliwości przyłożonego pola i różne dla różnych tkanek. Rozkład przestrzenny prądów zaindukowanych w ciele zależy od warunków napromieniowania, wymiarów i kształtu ciała oraz od jego ustawienia względem polaryzacji pola elektromagnetycznego. Ograniczenia dotyczące prądu indukowanego wewnątrz ciała ludzkiego są podstawą ustalania dopuszczalnych wartości natężenia pola magnetycznego (indukcji) oraz natężenia pola elektrycznego małych częstotliwości, przyjętych w zaleceniach międzynarodowych i krajowych przepisach. Do wyznaczenia wielkości prądów indukowanych jakie występują wewnątrz ciała człowieka w określonych warunkach ekspozycji stosuje się badania doświadczalne (Korniewicz, Karpowicz, Gryz i in. 2001)

Fizjolodzy, biolodzy i lekarze od dawna starają się określić prawdopodobieństwo zaburzeń zdrowotnych w wyniku oddziaływania konkretnego czynnika szkodliwego oraz określić odpowiednie normy bezpieczeństwa. Przepisy prawne określają występowanie, rolę i zasięg „granicznych wartości zasięgu stref ochronnych pól elektromagnetycznych”. Zostały one określone w Rozporządzeniu Ministra Pracy i Polityki Społecznej w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy Dz.U. 2018 poz. 1286. Wspomniane wartości podlegają pomiarom wykonywanym w trybie określonym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie badań i pomiarów czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy Dz. U. 2011, poz.166. Dodatkowo określono limity Granicznych Poziomów Oddziaływania (GPO), których przekroczenie wiąże się z wystąpieniem negatywnych skutków biofizycznych dla organizmu człowieka oddziałującego pola elektromagnetycznego. GPO zostały podane w Rozporządzeniu w sprawie BHP przy pracach związanych z narażeniem na pole elektromagnetyczne, wprowadzonym w życie z dniem 1 lipca 2016 r. Dz.U. 2016 poz. 950. Przykładowe wartości i zakresy stref ochronnych przedstawiono w Tab. 2.

**Tab.2.** Przykładowe strefy ochronne stanowiska pracy.

Nazwa strefy ochronnej stanowiska pracy	Wartości graniczne gęstości mocy dla częstotliwości 0.3 - 300 GHz [W/m <sup>2</sup> ]	Dopuszczalny czas przebywania
Bezpieczna	< 0.1 pole niestacjonarne < 1 pole stacjonarne	Bez ograniczeń
Pośrednia	0.1 – 2 pole stacjonarne 1 – 10 pole niestacjonarne	Jedna zmiana robocza
Zagrożenia	2 – 100 pole stacjonarne 10 – 100 pole niestacjonarne	Ograniczony czas przebywania
Niebezpieczna	> 100	Zakaz przebywania

Zgodnie z obowiązującymi przepisami w obszarze otaczającym pracujące urządzenia radiolokacyjne wyróżnia się trzy strefy o ochronne: strefę pośrednią, stref zagrożenia i stref niebezpieczną. Obszar poza strefami ochronnymi stanowi stref bezpieczną. Granice poszczególnych stref określa si w drodze pomiarów wartości średniej strumienia energii w zakresie częstotliwości od 300 MHz do 300 GHz w zależności od sposobu promieniowania. Na obszarze stref ochronnych mogą przebywać wyłącznie osoby, u których w wyniku przeprowadzonych badań lekarskich nie stwierdzono przeciwwskazań zdrowotnych do przebywania w zasięgu silnych pól elektromagnetycznych (Karpowicz 2007).

Szczególnie wrażliwa na niekorzystne i nadmierne działanie pól elektromagnetycznych okazuje się błona komórkowa. Jej rolą jest m.in. stworzenie bariery między środowiskiem zewnętrznym i wewnętrznym, przez którą odbywa się transport w obie strony. Bariera ta jest jednak ignorowana i w wyniku oddziaływania fal elektromagnetycznych o ściśle określonych częstotliwościach mogą pojawić się zaburzenia pracy pomp jonowych, aktywnego transportu, a nawet wpływ jonów przez błony komórkowe i nietypowe reakcje biochemiczne. Oznacza to, że komórka, która w istocie jest bardzo wydajną fabryką biochemiczną, przestaje sprawnie działać. Zaburzenie to może być zarówno trwałe, jak i ustąpić po ustaniu czynnika szkodliwego. Słabe pola elektromagnetyczne mogą zmieniać także przestrzenne rozłożenie receptorów komórkowych, a nawet ich kształty. Ten mechanizm wpływa prawdopodobnie na skuteczność układu odpornościowego, który uaktywnia się dopiero wtedy, gdy receptory na komórkach immunologicznie kompetentnych rozpoznaj intruza (Karpowicz 2007).

Promieniowanie natrafiające na obiekt podlega prawą fizyki i zostaje jednocześnie odbite, pochłonięte i przepuszczone. Z Promieniowaniem elektromagnetycznym jest tak samo. Fala elektromagnetyczna, przechodząc przez ciało, oddaje mu część swojej energii, może także ulec załamaniu, a jej część jest po prostu odbijana przez tkanki. Fale długie, o niskiej częstotliwości, wnikają głęboko do wnętrza organizmu, zanim ich energia zostanie pochłonięta, innymi słowy przechodząc przez ciało prawie bez strat (powodują znikome efekty termiczne), ale mikrofały wytracają większość swojej energii na tkankach powierzchniowych. O właściwościach ciała decyduje głównie woda stanowiąca około 65% jego masy, która powoduje silne tłumienie rozchodzącej się fali. Tak więc tkanki o dużym uwodnieniu, takie jak mięśnie czy krew, przejmują energię znacznie silniej niż tkanki o małej zawartości wody (Karpowicz, Gryz 2007).

Wiele ważnych dla życia procesów, na przykład przewodnictwo bodźców nerwowych czy praca mięśnia sercowego, zachodzi na drodze elektrycznej – płynące impulsy elektryczne same z siebie są źródłami pola, ale również mogą ulegać wpływom pól zewnętrznych. Teoretycznie pola elektromagnetyczne mogłyby je zaburzać wpływając na pracę najważniejszych organów tj. mózg czy serce. W badaniach doświadczalnych wykazano jednak, że ich oddziaływanie jest bardzo małe, a efekty biologiczne z punktu widzenia medycznego znikome i pomijalne. Podobny brak oddziaływania wykazują inne tkanki tj. siatkówka oka czy tkanka mięśniowa, w których ze względu na swoje fizyczne właściwości, teoretycznie pod wpływem pól, mogłyby dojść do zakłóceń prawidłowej pracy. W rzeczywistości nie dzieje się tak dlatego, że na co dzień stykamy się z polami o wiele za słabymi, by wywołać opisany efekt (Polskie Towarzystwo Zastosowań Elektromagnetyzmu 2009).

#### **4. Podsumowanie i wnioski**

Przy obecnym stanie wiedzy jednoznaczna odpowiedź na pytanie, czy pola elektromagnetyczne są niebezpieczne dla zdrowia, nie jest możliwa. Bardzo dużo zależy od parametrów pola: częstotliwości fali, jej mocy, czasu ekspozycji i odległości od źródła. Oddziaływanie biologiczne pól elektromagnetycznych jest niewielkie, ale świadomość istnienia nawet niewielkiego zagrożenia jest ważna i powinna być wykorzystana do racjonalnej ochrony przed ich działaniem. Praca z laptopem czy przygotowanie posiłku w kuchni mikrofalowej to nic szczególnie groźnego, ale długotrwałe przebywanie w pobliżu urządzeń radarowych dużej mocy, krótkofalowej stacji nadawczej i jednocześnie wielogodzinne rozmowy przez telefon komórkowy mogą szkodzić - zwłaszcza długotrwała ekspozycja zawodowa na pola o dużych natężeniach może wpływać na zdrowie i zdolność do pracy. Szkodliwe efekty biologiczne zależą przede wszystkim od ilości pochłoniętej energii. Pole elektromagnetyczne musi posiadać określoną energię, aby zainicjować jakąkolwiek reakcję chemiczną, a tylko od niej może rozpocząć się efekt biologiczny, jednak wiele reakcji organizmu ustaje po zakończeniu ekspozycji. Wpływ pola elektromagnetycznego może prowadzić do nadmiernego przyrost wolnych rodników w organizmie człowieka, co w pośredni sposób może być przyczyną chorób nowotworowych.

## 5. Literatura

- Bortkiewicz A (2008) Skutki zdrowotne działania pól elektromagnetycznych – przegląd badań. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 4(58): 67-88.
- Karpowicz J (2007) Pola elektromagnetyczne: Ryzyko zawodowe. Metodyczne podstawy oceny. red. W.M. Zawieska. CIOP-PIB, 227-258.
- Karpowicz J, Gryz K (2007) Pola elektromagnetyczne w pomieszczeniach biurowych i nieprzemysłowych - Kształtowanie środowiska pracy, CIOP-PIB.
- Kasprzyk R, Butlewski M (2013) Pole elektromagnetyczne jako czynnik szkodliwy w przemyśle elektroenergetycznym. Zeszyty Naukowe Politechniki Poznańskiej nr 59.
- Kiciński W, Żera A (2002) Pole elektromagnetyczne w środowisku człowieka. II Krajowa Konferencja Naukowo-Techniczna „Ekologia w elektronice” 5–6 grudnia
- Korniewicz H, Karpowicz J, Gryz K i in. (2001) Pola i promieniowanie elektromagnetyczne z zakresu częstotliwości 0 Hz - 300 GHz. Dokumentacja proponowanych znowelizowanych wartości dopuszczalnych ekspozycji zawodowej. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy, nr 2, str. 97-233
- Michałowska-Samonek J (2008) Aktualne zasady dotyczące badania pól elektromagnetycznych wysokiej częstotliwości. Prace Instytutu Elektrotechniki, z. 238.
- Polskie Towarzystwo Zastosowań Elektromagnetyzmu (2009) Wpływ pola elektromagnetycznego na zdrowie człowieka. Płaszczyzny dialogu, Instytut Naukowo-Badawczy ZTUREK.

## **6. Rola domów pomocy społecznej w kontekście starzejącego się społeczeństwa**

The role of social welfare homes in the context of an aging society

Mateusz Grajek<sup>(1)</sup>, Dorota Szałabska<sup>(2)</sup>, Karolina Sobczyk<sup>(3)</sup>, Karolina Jędrzysek<sup>(4)</sup>, Sylwia Jaruga<sup>(5)</sup>

<sup>(1)</sup> Zakład Zdrowia Publicznego, Katedra Polityki Zdrowia Publicznego, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(2)</sup> Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa, Katedra Zdrowia Kobiety, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(3)</sup> Zakład Ekonomiki i Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(4)</sup> Zakład Medycyny Ratunkowej, Katedra Medycyny Ratunkowej i Neurochirurgii Dziecięcej, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(5)</sup> Zakład Promocji Zdrowia, Katedra Dietetyki, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Grajek Mateusz: mgrajak@sum.edu.pl

Słowa kluczowe: domy pomocy społecznej, osoby starsze, starzenie się społeczeństwa, demografia

### **Streszczenie**

Od początku lat 90. XX w. w Polsce notuje się wyraźnie postępujący proces starzenia się społeczeństwa. Proces ten wyraża się w głównej mierze poprzez wyraźny wzrost liczby osób w wieku poprodukcyjnym przy równoczesnym zmniejszeniu się liczby osób w wieku przedprodukcyjnym. Starość w ujęciu demograficznym nie jest pojęciem jednoznacznym. Oznacza to, że demografowie mogą w różny sposób określać początek tego okresu tak w ujęciu jednostkowym, jak również w odniesieniu do całego społeczeństwa. W demografii starość jest okresem w życiu człowieka, w którym nie jest on już w stanie pełnić swoich dotychczasowych ról społecznych w takim zakresie, jak dotychczas. Specjaliści z zakresu demografii i statystyki dzielą starość na trzy zasadnicze okresy: młodszy wiek poprodukcyjny, który odnosi się do osób pomiędzy 60 a 69 rokiem życia, starszy wiek poprodukcyjny, który odnosi się do osób pomiędzy 70 a 79 rokiem życia oraz starość sędziwą, która odnosi się do osób po 80 roku życia.

### **1. Wstęp**

Od początku lat 90. XX w. w Polsce notuje się wyraźnie postępujący proces starzenia się społeczeństwa. Proces ten wyraża się w głównej mierze poprzez wyraźny wzrost liczby osób w wieku poprodukcyjnym przy równoczesnym zmniejszeniu się liczby osób w wieku przedprodukcyjnym. Starość w ujęciu demograficznym nie jest pojęciem jednoznacznym. Oznacza to, że demografowie mogą w różny sposób określać początek tego okresu tak w ujęciu jednostkowym, jak również w odniesieniu do całego społeczeństwa.

W demografii starość jest okresem w życiu człowieka, w którym nie jest on już w stanie pełnić swoich dotychczasowych ról społecznych w takim zakresie, jak dotychczas. Specjaliści z zakresu demografii i statystyki dzielą starość na trzy zasadnicze okresy: młodszy wiek poprodukcyjny, który odnosi się do osób pomiędzy 60 a 69 rokiem życia, starszy wiek poprodukcyjny, który odnosi się do osób pomiędzy 70 a 79 rokiem życia oraz starość sędziwą, która odnosi się do osób po 80 roku życia (Ciura 2012).

Przedziały wiekowe określone przez demografów i socjologów nie są tożsame do przedziałów wiekowych starości określonych przez przedstawicieli nauk medycznych. Zgodnie z opracowaniami tych ostatnich również wyróżnia się trzy okresy starości. Niemniej jednak okresy te mają inne granice wiekowe: okres wczesnej starości określany granicami wiekowymi 65-74 lata, okres późnej lub zaawansowanej starości określany granicami wiekowymi 75-89 lat oraz okres

długowieczności, który rozpoczyna się po przekroczeniu przez jednostkę 90 roku życia. Taka rozbieżność może nieść ze sobą wiele niekorzystnych konsekwencji. Wynikają one głównie z faktu, że osoby, które w ujęciu demograficznym mogą zająć się jeszcze pełnieniem określonych ról społecznych, choć w zmniejszonym zakresie, w ujęciu medycznym mogą nie być w stanie tego dokonać. Proces starzenia się społeczeństwa w ujęciu demograficznym polega na wzroście udziału w danym społeczeństwie osób w wieku starszym przy równoczesnym spadku udziału w tym społeczeństwie osób w wieku przedprodukcyjnym, czyli dzieci i młodzieży. W celu określenia stanu badanej populacji można wykorzystać różnorodne wskaźniki demograficzne. Wśród nich największe znaczenie mają (Demography Report 2010):

- współczynnik starości demograficznej będący relacją liczby osób w wieku poprodukcyjnym do ogólnej liczby ludności w tym społeczeństwie,
- współczynnik obciążenia demograficznego będący relacją liczby osób w wieku nieprodukcyjnym (zarówno w wieku przedprodukcyjnym, jak również w wieku poprodukcyjnym) do osób w wieku produkcyjnym.

## **2. Opis zagadnienia i przegląd literatury**

Choć proces starzenia się jest procesem naturalnym w ostatnich dziesięcioleciach intensywność występowania tego zjawiska, głównie w państwach wysoko rozwiniętych i rozwiniętych, znacząco wzrosła. Wśród głównych przyczyn specjaliści wymieniają przede wszystkim wydłużanie się czasu trwania ludzkiego życia, postęp cywilizacyjny i wynikającą z niego poprawę jakości życia człowieka (Demography Report 2010). W przypadku społeczeństwa polskiego na strukturę wiekową populacji oraz tempo jego starzenia się w opinii badaczy największe znaczenie ma zmniejszona liczba urodzeń. Dzieje się tak, gdyż duża liczba urodzeń przyczynia się do wzrostu udziału dzieci w populacji. Niemniej jednak obserwując zmiany występujące w Polsce w okresie ostatnich trzech dekad zauważa się wyraźne zmniejszenie liczby urodzeń prowadzące w sposób jednoznaczny do zmniejszania się liczebności najmłodszych grup wiekowych w całej populacji (Demography Report 2010).

Sytuację taką pogarsza również fakt, że w populacji polskiej podnosi się wiek, w którym kobiety decydują się na pierwsze czy kolejne dziecko. Współczesne kobiety coraz większą rolę przykładają do własnej nauki, kariery czy rozwoju osobistego. Wpływ na zmniejszenie liczby dzieci i młodzieży w populacji polskiej ma także zmniejszanie się liczby zawieranych małżeństw. Osoby żyjące w związkach nieformalnych oraz osoby samotne znacznie rzadziej decydują się na posiadanie potomstwa. Dodatkowo, jeśli osoby te decydują się na posiadanie potomstwa to najczęściej jest to jedno dziecko, co nie zapewnia zastępowalności pokoleń (Worach-Kardas 2002)

Wśród innych czynników, które wpływają na zjawisko starzenia się populacji polskiej wymienia się poziom zamożności społeczeństwa, który w przypadku mieszkańców Polski nie jest wysoki, promowany model rodziny, poziom opieki społecznej oraz ochrony zdrowia, wykształcenie społeczeństwa czy wreszcie politykę społeczną państwa. W przypadku społeczeństwa polskiego zdecydowana większość z wymienionych czynników nie sprzyja podejmowaniu decyzji o posiadaniu liczego potomstwa (Halik 2002). Oznacza to równocześnie, że starzenie się społeczeństwa ma nie tylko wymiar demograficzny, ale również wymiar społeczny oraz ekonomiczny.

Na starzenie się populacji wpływać może równocześnie występowanie zdarzeń nagłych i nadzwyczajnych. Wśród tego rodzaju wydarzeń najczęściej wymienia się kryzysy społeczne, kryzysy gospodarcze czy działania wojenne (Halik 2002).

Polska od wielu lat jest jednym z trzydziestu krajów, w których dochodzi do najszybszego starzenia się społeczeństwa. Zgodnie z demograficzną zasadą „podwójnego starzenia się ludności” Polska już w 1967 r. przekroczyła próg starości demograficznej. Później (1980) przekroczyła ona również próg zaawansowanej starości demograficznej. Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego w latach 1990-2016 udział w populacji polskiej osób powyżej 65 roku życia wzrósł z 10,10% w 1990 do 13,20% w 2016 r. W tym samym okresie wzrósł również udział w populacji polskiej osób po 60 roku życia z 14,80% w 1990 r. do 17,10% w 2016 r (GUS 2013). Tylko w 2011 r. udział w populacji ogólnej osób 60+ wyniósł 17,30% (GUS 2016).



Choć wzrost udziału osób po 60 r.ż. w populacji polskiej nie był wysoki zmieniła się dość wyraźnie jej struktura samej populacji osób starszych. W roku 2002 udział osób w wieku sędziwym, czyli po 80 roku życia w grupie ludzi 60+ wyniósł 17,60%. W kilka lat później ta sama grupa wiekowa stanowiła już 24,40% populacji osób starszych (GUS 2013). Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci zmienił się też znacząco wskaźnik obciążenia demograficznego w populacji polskiej. W roku 1988 liczba osób starszych przypadających na 100 osób w wieku produkcyjnym wyniosła 21,60%. Natomiast w roku 2010 liczba osób starszych przypadających na 100 osób w wieku produkcyjnym wzrosła do 25,60% (GUS 2017).

Zmianie uległ również wskaźnik przeciętnego dalszego trwania życia. W przypadku kobiet wskaźnik ten wzrósł z 74 lat w roku 1990 do 81 lat w roku 2010. Analogicznie wzrósł wskaźnik przeciętnego dalszego czasu trwania życia mężczyzn z 66 lat w 1990 r. do 72 lat w roku 2010. Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci wzrosła również mediana wieku populacji polskiej z 32 lat (1988 r.) do 38 lat (2009 r.) (GUS 2016).

Dodatkowo analizy dotyczące drugiej połowy XX w. wykazują, że w okresie 1950-2015 w Polsce liczba ludności powyżej 64 roku życia wzrosła z 5,30% (1950 r.) do 13,20% (2005 r.). W tym okresie zmalał również odsetek dzieci i młodzieży do 14 roku życia z 29,50% w 1950 r. do 17,20% w 2015 r. (GUS 2013).

Zgodnie z prognozami demograficznymi opracowanymi przez Główny Urząd Statystyczny liczba osób w wieku emerytalnym może osiągnąć poziom 10 mln już w roku 2030. W roku 2008 liczba osób starszych przypadająca na 100 osób w wieku produkcyjnym wyniosła 41. Eksperti szacują również, że w roku 2060 na 100 osób w wieku produkcyjnym przypadać będzie 91 osób w wieku poprodukcyjnym. Podkreślają oni jednak, że liczba osób w wieku poprodukcyjnym może być wyższa, jeśli stopa urodzenia nie wzrośnie w najbliższej przyszłości (GUS 2013).

Główny Urząd Statystyczny opracował również prognozę demograficzną na lata 2007-2035. Przewiduje się dalszy wzrost liczby osób starszych oraz ich udziału w populacji generalnej. W badanym okresie dojdzie do przyspieszenia procesu starzenia się społeczeństwa polskiego. Wzrost liczby osób starszych będzie korelował ze zmniejszeniem ogólnej liczby mieszkańców kraju. Liczba ta zmniejszy się do 36 mln w 2035 r., czyli o ponad 2 mln w porównaniu z liczbą osób w roku 2007. Zdaniem ekspertów dojdzie w tym okresie do zmniejszenia populacji zamieszkującej miasta oraz zwiększenia liczby osób zamieszkujących tereny wiejskiej (GUS 2015).

W latach 2007-2035 liczba osób w wieku poprodukcyjnym wzrośnie o nieco ponad 3,50 mln. Zgodnie z przewidywaniami specjalistów wzrośnie również tempo udziału osób w wieku poprodukcyjnym w populacji polskiej zarówno wśród mieszkańców miast, jak i wsi (GUS 2016).

Eksperti Głównego Urzędu Statystycznego szacują, że w 2035 r. udział osób starszych w populacji mieszkańców wsi wyniesie 25,20% w porównaniu z 15,50% w 2007 r. Natomiast udział osób starszych w populacji mieszkańców miast wyniesie 26,70% w porównaniu z 16,30% w roku 2007 (GUS 2017).

W przedstawianym przedziale czasowym dojdzie do zmniejszenia udziału dzieci i młodzieży do 14 roku życia populacji polskiej z 15,50% w 2007 r. do 12,50% w roku 2035. Zmniejszy się również udział osób pomiędzy 15 a 64 rokiem życia z 71,150% w 2007 do 64,70% w 2035 roku (GUS 2013).

Analogicznym jest również wzrost liczby osób po 65 roku życia. Ich udział w populacji generalnej wzrośnie z 13,50% w roku 2007 do 23,20% w roku 2035. Wzrośnie również udział osób po 80 roku życia w tej populacji. Wzrost ten, zgodnie z szacunkami, będzie ponad dwukrotny – z 3,00% w 2007 r. do 7,20% w 2035 r. Autorzy prognozy na lata 2007-2035 podkreślają również, że intensyfikacja procesu starzenia się społeczeństwa polskiego nastąpi od 2015 r. (GUS 2015).

Prognozy innych autorów podają, że w okresie najbliższych 25 lat roczna liczba urodzeń spadnie poniżej 160 tysięcy. Pociągnie ze sobą również zmniejszenie wskaźnika dzietności. Obecnie wskaźnik dzietności w Polsce wyniósł 1,39 przy czym w miastach wyniósł on 1,28 natomiast na wsiach 1,47. Biorąc pod uwagę fakt, że przy obecnym poziomie dzietności niezapewniona jest zastępowalność pokoleń (określana na poziomie 2,10) niepokojący jest fakt, że w najbliższej przyszłości wskaźnik ten ma jeszcze zmniejszyć się (GUS 2015).

Starzenie się społeczeństwa nie jest tylko polskim problemem. Obecnie ocenia się, że zjawisko to jest problemem globalnym, który dotyczy niemal wszystkich regionów świata. Pomimo globalizacji zjawiska starzenia się społeczeństw sam proces przebiega bardzo nierównomiernie. Regionem, w którym starzenie się jest najpoważniejszym problemem społecznym jest Europa. Wynikać to może z faktu, że region ten, jako pierwszy przeszedł zarówno pierwsze, jak i drugie przejście demograficzne (Żołędowski 2012).

Europa jest tym kontynentem, który od początków XX w. charakteryzuje się najniższym przyrostem naturalnym. Oznacza to, że obecnie jest najstarszym kontynentem na świecie. Niewielki przyrost naturalny oraz dość szybkie starzenie się populacji europejskiej są konsekwencjami występowania i nakładania się na siebie szeregu czynników o charakterze ekonomicznym, społecznym czy wreszcie kulturowym. Do krajów europejskich, których społeczeństwo starzeje się najszybciej zalicza się Niemcy oraz Włochy, w przypadku, których udział osób starszych w całej populacji przekroczył 20,00%. Niewiele mniejszy udział populacji osób po 65 roku życia notuje się w takich krajach, jak: Grecja, Portugalia czy Szwecja (Szukalski 2006)

Należy jednak podkreślić, że w największym stopniu będzie on dotyczył takich krajów, jak: Rosja, Ukraina, czy Białoruś. Istotne znaczenie ma również fakt, że równoległe do zmniejszania się liczby urodzeń wzrasta tempo starzenia się ludności, szczególnie w krajach, które mają najmniejszy staż członkowski w Unii Europejskiej. Proces starzenia się tych społeczeństw jest znacznie szybszy niż przeciętne tempo starzenia się społeczeństwa określone dla Wspólnoty Europejskiej. Odnosi się to w głównej mierze do państw bałtyckich oraz Słowenii. W lepszej sytuacji są jedynie Słowacja oraz Czechy (Nowak-Far 2011).

W Polsce dynamika starzenia się społeczeństwa jest znacznie większa niż przeciętna dynamika starzenia przyjęta dla Unii Europejskiej. Społeczeństwo polskie, w tej kwestii, bardzo szybko zbliża się do niekorzystnej sytuacji takich krajów, jak Niemcy, czy Włochy. Jedynie w Irlandii, w której notuje się spadek procentowego udziału osób po 65 roku życia w społeczeństwie (Szukalski 2006).

Demografowie zajmujący się opracowywaniem prognoz dla krajów kontynentu europejskiego podkreślają, że na dynamikę procesu starzenia się Europy oraz poszczególnych jej krajów wpływa nie tylko współczynnik dzietności czy współczynnik reprodukcji ludności. Duży wpływ ma tutaj również ruch naturalny ludności. Ich zdaniem ruch naturalny ludności oraz otwarte granice państw członkowskich Unii Europejskiej sprawią, że przy utrzymującym się ujemnym przyroście naturalnym dojdzie do zmniejszenia liczby ludności kontynentu europejskiego przy równoczesnym zwiększeniu dynamiki procesu starzenia się społeczeństwa (Nowak-Far 2011).

Jak podają badacze aktualny współczynnik dzietności notowany dla krajów Unii Europejskiej nie zapewnia prostej zastępowalności pokoleń. Oznacza to, że w przyszłości liczba osób w wieku poprodukcyjnym będzie znacznie przewyższać liczbę osób w wieku produkcyjnym oraz przedprodukcyjnym. To z kolei może stać się bezpośrednią przyczyną pojawiania się i narastania problemów społecznych, gospodarczych oraz ekonomicznych (Ageing Report 2009).

Wartość progową dla prostej zastępowalności pokoleń jest wartość oscylująca na poziomie 2,00. Obecnie, w najlepszej sytuacji demograficznej jest wspomniana wcześniej Irlandia. W kraju tym notuje się wysoki przyrost naturalny. Należy jednak podkreślić, że osiągnięcie przyrostu naturalnego na poziomie 10,20/1000 ludności był możliwy w głównej mierze dzięki bardzo dużemu napływowi imigrantów w pierwszej dekadzie XXI w. Dość dobrą sytuację demograficzną notuje Francja (4,30/1000 ludności), Wielka Brytania (3,70/1000 ludności), Holandia (3,10/1000 ludności), Hiszpania (2,40/1000 ludności), Szwecja (2,30/1000 ludności) oraz Belgia (2,10/1000 ludności) i Finlandia (2,00/1000 ludności). W tych krajach, bowiem szanse na odtworzenie liczby ludności są realne.

Zgodnie z długofalowymi prognozami demograficznymi opracowanymi przez Eurostat utrzymanie obecnych tendencji demograficznych spowoduje, że w 2050 r. liczba osób powyżej 65 roku życia będzie stanowić 70,00% ludności zamieszkującej państwa członkowskie Unii Europejskiej. Równocześnie dojdzie do spadku liczby osób w wieku produkcyjnym, czyli pomiędzy 15 a 64 rokiem życia. Spadek ten osiągnie 12,00% w stosunku do poziomu notowanego obecnie.

We wspomnianych prognozach przewidywana jest również zmiana liczby ludności tak we Wspólnocie Europejskiej, jako takiej jak również w poszczególnych populacjach obecnych krajów członkowskich Unii Europejskiej. Szacuje się wzrost liczby ludności do 2035 r., a następnie powolny jej spadek aż do 2060 r. (Wyka 2009).

Domy pomocy społecznej z definicji są placówkami przeznaczonymi dla osób, które z medycznego punktu widzenia nie kwalifikują się do leczenia szpitalnego, ale równocześnie ze względu na wiek, ich schorzenia, warunki rodzinne, mieszkaniowe, materialne lub sytuację życiową wymagają stałej opieki (Marosz 2012).

W myśl art. 54 ustawy z dnia 12 marca 2004 r. o pomocy społecznej (Dz. U. z 2009 r. Nr 175, poz. 1362 z późn. zm.) najważniejszymi przesłankami do umieszczenia w domu pomocy społecznej wymienia się: konieczność sprawowania całodobowej opieki nad osobą umieszczoną w domu pomocy społecznej wynikająca z jej wieku, choroby, niepełnosprawności lub niemożności samodzielnego funkcjonowania oraz konieczność zapewnienie tej osobie wzmożonej opieki medycznej.

W domach pomocy społecznej pensjonariusze mają zapewnioną całodobową opiekę ze świadczeniami zdrowotnymi. W ramach wspomnianych świadczeń zdrowotnych realizowane są również świadczenia pielęgnacyjne oraz świadczenia rehabilitacyjne (Dz. U. Nr 112 poz. 654).

Biorąc pod uwagę różnorodność schorzeń i problemów zdrowotnych pensjonariuszy domów pomocy społecznej ustawodawca postanowił dokonać podziału tych placówek na kilka podtypów. Wyróżnia się, więc domy pomocy społecznej przeznaczone dla osób: w podeszłym wieku, somatycznie lub psychicznie chorych, dorosłych lub młodzieży niepełnosprawnych intelektualnie i/lub motorycznie (Dz. U. z 2009 r. Nr 175, poz. 1362).

Domy pomocy społecznej są instytucjami, które pomagają osobom w podeszłym wieku, niepełnosprawnym oraz niepotrafiącym samodzielnie o siebie zadbać w sytuacji, gdy pomocy tej nie może lub nie potrafi zapewnić najbliższa rodzina czy ośrodki pomocy społecznej zlokalizowane na terenie zamieszkania osób potrzebujących pomocy.

Wydłużający się czas trwania życia oraz postępujące starzenie się społeczeństwa polskiego sprawia, że ilość miejsc w domach pomocy społecznej zlokalizowanych na terenie kraju jest nieadekwatna do wciąż wzrastającego zapotrzebowania. To z kolei stanowi jedną z głównych przyczyn utrudnionego dostępu do tego rodzaju placówek oraz stosowanie kolejnych obostrzeń odnoszących się do możliwości umieszczenia danej osoby w placówce (Sierpowska 2007).

Dla właściwego funkcjonowania domów pomocy społecznej niezbędnym jest także zróżnicowanie oraz dostosowanie ich, aby możliwe było stworzenie warunków w placówce oraz jej charakteru do potrzeb, możliwości oraz stanu zdrowia osób podopiecznych. Dzięki temu osoby z różnorodnymi schorzeniami oraz potrzebami zdrowotnymi mogą uzyskać adekwatną opiekę (Zych 1999).

Zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem działalność domów pomocy społecznej usankcjonowana jest odpowiednimi aktami prawnymi. Największe znaczenie mają:

- Ustawa z dnia 12 marca 2004 r. o pomocy społecznej (Dz. U. z 2009 r. Nr 175, poz. 1362 z późn. zm.),
- Rozporządzenie Ministra Polityki Socjalnej z dnia 19 października 2005 r. w sprawie domów pomocy społecznej (Dz. U. Nr 217, poz. 1837),
- Rozporządzenie Ministra Infrastruktury z dnia 12 kwietnia 2002r. w sprawie warunków technicznych, jakim powinny odpowiadać budynki i ich usytuowanie (Dz. U. Nr 75, poz. 690 z późn. zm.),
- Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 26 września 1997r. w sprawie ogólnych przepisów bezpieczeństwa i higieny pracy (Dz. U. z 2003 r. Nr 169, poz. 1650 z późn. zm.),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 lipca 2010r. w sprawie szczegółowego sposobu postępowania z odpadami medycznymi (Dz. U. Nr 139, poz. 940),
- Ustawa z dnia 9 listopada 1995r. o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych (Dz. U z 1996r. Nr 10, poz. 55 z późn. zm.).

Jak podaje art. 35 ustawy O pomocy społecznej osoba, która została skierowana do domu pomocy społecznej i równocześnie posiada dochody zobowiązana jest do ponoszenia odpłatności za pobyt. Wysokość odpłatności stanowi 200,00% kwoty kryterium dochodowego określonego w art. 4 ust 1 pkt. 1 ustawy o pomocy społecznej. Opłata ta nie może być wyższa niż 70,00% dochodu osoby umieszczonej w domu pomocy społecznej. Osoby nieposiadające dochodów, ale ze względu na sytuację zdrowotną, materialną czy rodzinną zostały umieszczone w domu pomocy społecznej mogą ubiegać się o zwolnienie z ponoszonych opłat (Dz. U. z 2009 r. Nr 175, poz. 1362).

### **3. Podsumowanie**

Standardy wyposażenia i funkcjonowania domów pomocy społecznej określone zostały w Rozporządzeniu Ministra Polityki Społecznej z dnia 27 sierpnia 2012 r. w sprawie domów opieki społecznej (Dz. U. z 2012 r. poz. 964). Zgodnie z nim każda placówka musi nie tylko dostosować sposób funkcjonowania do standardów, ale równocześnie zapewnić zaspokojenie indywidualnych potrzeb mieszkańców tych placówek. Indywidualne plany wsparcia dla mieszkańców domów pomocy społecznej tworzone są przez pracowników placówki przy współpracy z podopiecznymi, których w bezpośredni sposób dotyczą. W takim planie zawarta jest sylwetka mieszkańca domu pomocy społecznej oraz zadania, jakie zostały określone dla niej. Zadania te odnoszą się do poprawy i stabilizacji jego stanu zdrowia psychofizycznego oraz jego aktywizacji. Zadania zapisane w planie zwyczajowo koordynowane są przez pracownika, który opracowywał plan, jak również przez innych członków zespołu terapeutyczno-opiekuńczego.

### **4. Literatura**

- Ciura G (2012) Starzenie się społeczeństwa. Biuro Analiz Sejmowych 126: 1-4.  
Demography Report (2010). Older Europeans. European Commission.  
GUS (2013): Rocznik demograficzny 2012.  
GUS (2015): Prognoza demograficzna na lata 2015-2035.  
GUS (2016): Rocznik demograficzny 2015.  
GUS (2017): Rocznik statystyczny 2016.  
Halik J.: Starzy ludzie w Polsce. ISP, Warszawa 2002.  
Marosz M (2012) Starzenie się społeczeństwa w liczbach - prognozy demograficzne dla Polski i regionu. Biuro Analiz Sejmowych 126: 12-13.  
Nowak-Far A (2011) Methuselach Perplexus - polityka prawa wobec zmian demograficznych w Europie. SGH, Warszawa.  
Sierpowska I (2007) Ustawa o pomocy społecznej. Wolters Kluwer Polska, Warszawa.  
Szukalski P (2006) Zagrożenie czy wyzwanie - proces starzenia się ludności. Polityka Społeczna 6: 93-98.  
The 2009 Ageing Report. Economic and budgetary projections for the EU.  
Ustawa z dnia 12 marca 2004 r. o pomocy społecznej (Dz. U. z 2009 r. Nr 175, poz. 1362)  
Ustawa z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej (Dz. U. Nr 112 poz. 654).  
Worach-Kardas H (2012) Starość jako wyzwanie - aspekt demograficzny. UŁ, Łódź.  
Wyka J (2009) Stan odżywienia ludzi po 60. Roku życia w aspekcie uwarunkowań żywieniowych, zdrowotnych, środowiskowych i socjodemograficznych. UP, Wrocław.  
Żołędowski C (2012) Starzenie się ludności - Polska na tle Unii Europejskiej. IPS, Warszawa.  
Zych A (1999) Dom pomocy społecznej. Żak, Warszawa

## **7. Technologie przyrostowe w inżynierii biomedycznej – przegląd literatury**

Additive Manufacturing in biomedical applications – literature review

Viktoria Hoppe, Grzegorz Treter, Szymczyk Patrycja

Katedra Technologii Laserowych, Automatykacji i Organizacji Produkcji, Wydział Mechaniczny, CAMT-FPC, Politechnika Wroclawska

Opiekun naukowy: Bogdan Dytała

Hoppe Viktoria: viktoria.hoppe@pwr.edu.pl

Słowa Kluczowe: technologie przyrostowe, inżynieria biomedyczna, skafoldy, biomimetyka

### **Streszczenie**

Technologie przyrostowe (ang. Additive Manufacturing), zwane potocznie „Drukiem 3D”, napędzają ważne innowacyjne rozwiązania w wielu dziedzinach nauk takich jak inżynieria, medycyna czy sztuka. Dużą zaletą tych technologii jest szerokie spektrum materiałów, które mogą być wykorzystywane, a także stosunkowo duża powtarzalność procesu wytwórczego. W porównaniu z konwencjonalnymi metodami wytwarzania, technologie te charakteryzuje: znacznie krótszy czas wytwarzania oraz wprowadzania produktu na rynek, wysoka dostępność i różnorodność surowców, wszechstronność i możliwość wytwarzania całkowicie funkcjonalnych elementów o złożonej konstrukcji wewnętrznej, bez konieczności wykonywania pośrednich operacji w procesie wytwarzania. Postęp i rozwój metod AM umożliwia przetwarzanie nie tylko w pełni biozgodnych materiałów, ale także komórek i składników odżywczych, w celu wytwarzania funkcjonalnych struktur zastępujących uszkodzony fragment tkanki. Biodruk wykorzystuje się do produkcji tkanek przeznaczonych do transplantacji, między innymi wielowarstwowej skóry, struktur naczyniowych, tkanek serca a także tkanek chrzęstnych. Możliwość wytwarzania bioaktywnych trójwymiarowych rusztowań wspierających regenerację tkanek kostnych stało się kluczowym obszarem zainteresowania także inżynierii tkanki kostnej (z j. ang. Bone tissue engineering - BTE), dzięki czemu możliwe jest odtworzenie dużych ubytków tkanek powstałych np. w wyniku choroby nowotworowej. W artykule omówiono najnowocześniejsze technologie drukowania i ich wpływ na rozwój medycyny. Przedstawiono także urządzenia działające w technologii druku 3D i scharakteryzowano wybrane technologie wytwarzania przyrostowego stosowane w inżynierii tkankowej i medycynie regeneracyjnej.

### **1. Wstęp**

Druk 3D został po raz pierwszy opisany w 1986 roku przez Charlesa W. Hulla. Opracowaną przez siebie metodę wytwarzania nazwał "sterolitografią". Polega ona na utwardzaniu i scalaniu ze sobą kolejnych cienkich warstw materiału światłem ultrafioletowym w celu utworzenia przestrzennej struktury geometrycznej (Murphy i Atala 2014). W ciągu ostatnich 15 lat, technologie przyrostowe AM były coraz częściej wykorzystywane w biomedycynie. Ze względu na specyfikę procesu AM, technologie te mogą być wykorzystywane do tworzenia urządzeń wspomagających, chirurgicznych i protetycznych oraz zindywidualizowanych implantów, ukierunkowanych głównie na przypadkach niestandardowych, co umożliwia spełnienie specyficznych potrzeb pacjenta. Przypuszcza się, że AM jako jeden z najszybciej rozwijających się obszarów inżynierii zmieni podejście do technologii wytwarzania wyrobów medycznych, umożliwiając wytwarzanie nie tylko modeli badawczych oraz testowych przeznaczonych do planowania zabiegów chirurgicznych, ale także wytwarzanie w pełni funkcjonalnych tkanek lub narządów (Shafiee i Atala 2016). Druk trójwymiarowy staje się popularny dzięki możliwości bezpośredniego drukowania porowatych rusztowań o zaprojektowanym kształcie, kontrolowanym składzie chemicznym i określonej porowatości. Niektóre z tych nieorganicznych rusztowań są biodegradowalne i okazały się idealne do inżynierii tkanki kostnej (Bose i in. 2013). Co więcej, postępy w zakresie technologii wytwarzania warstwowego ułatwiły dalsze opracowywanie specyficznych dla pacjenta rozwiązań w zakresie opieki zdrowotnej. Dostosowanie wielu produktów

i usług związanych z opieką zdrowotną, takich jak implanty, instrumenty medyczne, protetyka i modele *in vitro*, byłyby niezwykle trudne, jeśli nie niemożliwe, bez możliwości jakie daje technologia Additive Manufacturing (Zadpoor i Malda 2017).

## 2. Opis zagadnienia

Potrzeba syntetycznych substytutów kości jest jednym z ważniejszych problemów z jakimi boryka się współczesna inżynieria tkankowa. Kość jest materiałem anizotropowym i jej właściwości mechaniczne w znacznym stopniu zależą od struktury, lokalizacji anatomicznej i kierunku obciążenia. Tkanka kostna, składa się z dwóch rodzajów struktur: kości gąbczastej i kości korowej. Część gąbczasta ma porowatość w granicach 50-90% obj., natomiast kość korowa stanowi zewnętrzną warstwę kości o porowatości poniżej 10% obj. Niezależnie od rodzaju, procesy przebudowy, rozrost, różnicowanie i resorpcja kontrolowane przez interakcje między komórkami osteocytów, osteoblastów i osteoklastów. Osteoblasty są głównie odpowiedzialne za tworzenie nowej tkanki kostnej, podczas gdy osteoklasty są odpowiedzialne za resorpcję starej kości. Tkanka kostna jest dobrze znana ze swoich zdolności samoleczenia, jednak defekty kości na dużą skalę nie mogą być całkowicie wyleczone przez organizm, a w większości przypadków konieczna jest interwencja zewnętrzna w celu przywrócenia prawidłowego działania. Wśród różnych opcji leczenia, wyróżnić należy autoprzeszczep (kość pobrana z ciała tej samej osoby) i allopłaszczy (tkanka kostna od zmarłego dawcy). Inżynieria tkanki kostnej jest skoncentrowana na umożliwienie syntezy lub regeneracji kości w celu przywrócenia, utrzymania lub poprawy funkcji w warunkach *in vivo*. (Bose i in. 2013). Kość jest drugą, po krwi, najczęściej przeszczepianą tkanką na świecie. Szacuje się, że rocznie przeprowadza się ponad cztery miliony operacji przeszczepów kostnych lub materiałów zastępujących kości. Popyt kliniczny na przeszczepy kostne stale rośnie z powodu takich czynników, jak urazy, nowotwory, zakażenia i zapalenia stawów. (Turnbull i in. 2018). Syntetyczne zamienniki w postaci struktur 3D (ang. scaffold) znalazły już zastosowanie w dziedzinie medycyny regeneracyjnej, gdzie rozważane są między innymi obiecujące zastosowania obejmujące biodegradowalne elementy do regeneracji tkanek. Funkcjonalność skafoldów zależy nie tylko od techniki produkcji, ale również od użytego do budowy materiału, geometrii i wewnętrznej architektury struktury przestrzennej, a także końcowych parametrów charakteryzujących geometrię powierzchni gotowego wyrobu (Serra i in. 2013).

Inżynieria tkankowa ma na celu wytworzenie specyficznych, dedykowanych dla pacjenta substytutów tkanek w celu ominięcia ograniczeń istniejących klinicznych metod leczenia.. Główne podejście regeneracyjnej inżynierii tkankowej obejmuje przeszczepianie komórek na rusztowania. Skafoldy próbują naśladować funkcję naturalnej macierzy tkankowej, zapewniając tymczasową matrycę dla wzrostu tkanek docelowych. Rusztowania powinny mieć odpowiednią architekturę i wytrzymałość, tak aby spełniały swoje funkcje (Yeong i in., 2004). Postęp technologiczny, rozwój materiałów przeznaczonych na wszczepy a przede wszystkim powstanie nowych technologii wytwarzania, stwarza nieograniczone możliwości rozwoju implantów projektowanych bezpośrednio „na wymiar”, zastępujących powstały ubytek. Anatomia pacjenta jest reprezentowana przez trójwymiarowy model wirtualny, który można łatwo uzyskać korzystając z różnych technik obrazowania diagnostycznego (CT, MRI) i następnie na tej podstawie zaprojektować i wytworzyć implant z wykorzystaniem technologii Additive Manufacturing (**Rys. 1**). Takie podejście umożliwia projektowanie i wytwarzanie zindywidualizowanych protez czy implantów, zgodnie ze specyficznym wymaganiem pacjenta odnośnie kształtu, rozmiaru i właściwości mechanicznych implantu. W medycynie regeneracyjnej zwykle wykorzystywane są cztery główne technologie wytwarzania przyrostowego: stereolitografia (SLA), selektywne spiekanie laserowe (SLS), osadzanie topionego materiału (FDM) i topienie wiązką elektronów (EBM). Poprzez zastosowanie tych technologii, parametry strukturalne, takie jak średnica porów, porowatość i integralność z tkankami mogą być precyzyjnie kontrolowane tak aby utrzymać proliferację, adhezję i różnicowanie komórek (Javaid i Haleem 2018).



**Rys. 1** Schematyczne przedstawienie głównych etapów wymaganych do wytworzenia wyrobów wykorzystywanych w inżynierii tkankowej z wykorzystaniem techniki Additive Manufacturing. Opracowano na podstawie: (Piaia i in. 2018).

### 3. Przegląd literatury

Główne zalety techniki AM polegają na zdolności tych systemów wytwarzania do fizycznego odtwarzania bardzo złożonych obiektów 3D ze stosunkowo dużą prędkością i przy użyciu szerokiej gamy materiałów. (Piaia i in. 2018). Na rynku dostępna jest szeroka gama urządzeń należących do grupy technologii przyrostowych. Poszczególni producenci, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom klienta prześcigają się w wymyślaniu nowych sposobów działania, ulepszaniu już istniejących rozwiązań oraz oferując możliwość zastosowania nowych materiałów. Swoboda kształtowania oferowana przez techniki addytywne oferuje wiele możliwości wykonania konstrukcji biomateriałów o złożonym i precyzyjnie kontrolowanym kształcie zewnętrznym i wewnętrznym. Obok ważnego aspektu kształtowania zewnętrznego kształtu biomateriałów, technologie przyrostowe oferują dodatkową możliwość kontrolowania wewnętrznego kształtu oraz mikroarchitektury generowanych struktur, co może pozytywnie wpływać na regenerację i integrację tkanki (Zadpoor i Malda 2017). Metody obrazowania diagnostycznego, oprócz analizy modeli, mogą dostarczyć informacji diagnostycznych wymaganych dla stworzenia zindywidualizowanego projektu. Niezwykle istotnym parametrem jest możliwość tworzenia z wykorzystaniem technologii addytywnych określonych elementów o skomplikowanych kształtach i geometriach dużo szybciej niż z wykorzystaniem konwencjonalnych metod wytwarzania (Shafiee i Atala 2016).

#### 3.1 Metody wykorzystywane w Additive Manufacturing

American Society for Testing and Materials definiuje Additive Manufacturing jako proces łączenia materiałów w celu wytworzenia obiektów z danych otrzymanych z modelu 3D, zwykle warstwa po warstwie. Additive Manufacturing w porównaniu z metodami konwencjonalnymi ma takie zalety jak możliwość projektowania i wytwarzania produktu niezależnie od stopnia wewnętrznej złożoności geometrii bez generowania dodatkowych zabiegów lub kosztów czy też zużycie mniejszej ilości surowców, w przypadku gdy produkt zawiera skomplikowane geometrie wewnętrzne (Lyles i in. 2015). W medycynie regeneracyjnej stosuje się kilka głównych metod wytwarzania przyrostowego, należą do nich między innymi:

EBM – Electron Beam Melting – topienie wiązką elektronów - wykorzystuje wiązkę elektronów do topienia materiałów i osadzania ich zgodnie z trójwymiarowym modelem. Ze względu na fakt, że wiązka elektronów jest bezpośrednim źródłem energii proces przeprowadza się w wysokiej próżni, aby zapobiec jonizacji gazów atmosferycznych. Technologia ta jest z powodzeniem stosowana dla proszkowych materiałów metalicznych takich jak stale, superstopy, stopy na bazie Co oraz Ti. Wykazano również potencjał przetwarzania materiałów ceramicznych, takich jak tlenek glinu, tlenek cyrkonu, różne węgliki i kompozyty metali (Bose i in. 2018).

SLS – Selective Laser Sintering - selektywne spiekanie laserowe - obejmuje cienkie złoże proszkowe z różnych materiałów, takich jak polimery, stopy tytanu czy stal nierdzewna. Zogniskowane źródło energii w postaci wiązki laserowej kierowane jest na złoże proszku, wykreślając kształt plastra 2D, stapiając obszary proszku, tworząc geometrię każdej warstwy. Następnie dodaje się nową warstwę proszku, a proces powtarza się. Powstałe detale charakteryzują się dużą dokładnością wytwarzania, a technologia umożliwia elastyczne wykorzystanie różnych materiałów. Dzięki zastosowaniu laserów wysokiej jakości, technologia SLS rozwinęła się do metody SLM – Selective Laser Melting (selektywnego topienia laserowego). Wyższe moce lasera umożliwiły osiągnięcie całkowitego przetopienia proszków metalicznych. Zasada działania polega na tym razem na stopieniu proszku metalicznego i zestalania kolejnych warstw za pomocą skupionej wiązki laserowej (Piaia i in. 2018).

FDM – Fused Deposition Modeling – metoda osadzania topionego materiału – polega na tworzeniu warstw przez osadzanie zmiękzonego pod wpływem ciepła polimeru za pomocą sterowanej komputerowo dyszy wytłaczającej. Technologia FDM jest stosowana głównie do bezpośredniego drukowania 3D materiałów polimerowych. Jest to spowodowane względnie niższą temperaturą mięknięcia materiałów polimerowych w porównaniu z materiałami metalicznymi lub ceramicznymi. FDM jest metodą wytłaczania na gorąco (Bose i in., 2018). Materiały są wytłaczane i osadzone w wybranych obszarach w celu budowania struktur 3D służących jako rusztowania kostne, a technologia została również wykorzystana do deponowania żywych komórek (Lyles i in. 2015).

SLA – Stereolitografia - wykorzystuje optyczne źródło energii do przeskanowania kadzi żywicy utwardzanej światłem UV, zestalając określone obszary na powierzchni cieczy. Poziom podłoża zbiornika z żywicą stopniowo opada, co zwiększa głębokość materiału, gdy model rośnie, a kolejne warstwy żywicy są utwardzane jedna na drugiej (Malik i in. 2015). Technologia ta może być wykorzystana do produkcji biokompatybilnych rusztowań w celu wspomagania regeneracji kości, co daje możliwość precyzyjnego odwzorowania kształtów tkanek kostnych odpowiednich do rekonstrukcji w okolicach twardo-czaszki (Lyles i in. 2015).

3DP – technika druku trójwymiarowego - opracowana w Massachusetts Institute of Technology technologia umożliwia drukowanie strumieniowe za pomocą płynnego roztworu środka wiążącego na proszek znajdujący się na platformie, a proces odbywa się w temperaturze pokojowej (Roseti i in. 2017). Platforma jest następnie obniżana, a na wierzchu układana jest kolejna warstwa proszku. Powtarzając proces podawania proszku i zestalania za pomocą płynnego roztworu, budowany jest detal. Usunięcie niezwiązanego proszku ujawnia wyprodukowaną część. Najbardziej popularnymi materiałami stosowanymi w 3DP są hydroksyapatyt, fosforan trójwapniowy oraz polifosforan wapnia, które najczęściej występują w proszku razem w celu wspomagania wzrostu kości (Lyles i in. 2015)

### 3.2 Materiały stosowane w Additive Manufacturing

W aspekcie zastosowania w biodrukowaniu 3D, biomimika obejmuje przede wszystkim wytwarzanie imitujących lub naśladujących struktur komórkowych, tkankowych lub organowych tak aby osiągnąć parametry funkcjonalne tkanek, które mają zastępować. Podejście to pociąga za sobą konieczność zrozumienia procesów komórkowych w mikroskali, a także funkcjonowania mikrośrodków, w szczególności specyficznego rozmieszczenia komórek funkcjonalnych. Rozwój tej bazy wiedzy ma niezwykle znaczenie, a informacje mogą być uzyskiwane z podstawowych badań w dziedzinach takich jak inżynieria biomateriałów, diagnostyka biologia komórki, biofizyki i medycyny (Murphy i Atala 2014).

Wybór właściwego materiału ma kluczowe znaczenie dla osiągnięcia funkcjonalności struktur 3D. Właściwości wewnętrzne materiałów mogą wpływać zarówno na właściwości powierzchniowe, jak i objętościowe ostatecznej struktury. Ponadto właściwości materiałów mają bezpośredni wpływ na osiągnięcie określonych z góry założonych geometrii. Wszystkie te aspekty wpływają na mechaniczne właściwości i ogólną wydajność przestrzennych rusztowań. Do materiałów wykorzystywanych w technologiach przyrostowych zalicza się bioszklę, ceramikę, hydrożele, polimery, metale.



Bioszkło jest rodzajem bioaktywnego materiału ceramicznego zawierającego takie związki chemiczne jak  $P_2O_5$ ,  $SiO_2$ ,  $CaO$ ,  $Na_2O$  i  $CaO$  w różnych proporcjach. Dostępne na rynku bioszkło 45S5, wiąże się z tkankami kostnymi i miękkimi, natomiast bioszkło 5S43 (Ceravital), wiąże się tylko z tkankami kostnymi. Główną zaletą bioszkle jest jego znakomita bioaktywność, jednak ze względu na niskie właściwości mechaniczne nie nadaje się do zastosowań nośnych. Bioszkle przetwarzają się z wykorzystaniem SLS. Aktywność biologiczna przetworzonych bioszkieł pozostaje niezmienną, natomiast w mikrostrukturze zauważalna jest skłonność do tworzenia się hydroksyapatytu. (Bose i in. 2018)

Bioceramiki są stosowane do wypełniania lub zastępowania kości, dzięki czemu odzyskuje się naturalne funkcje natywnej tkanki. Mogą być również stosowane do powlekania innych struktur w implantach i łączone z innymi materiałami w celu wzmocnienia ich właściwości biochemicznych i mechanicznych. Tlenek glinu ( $\alpha-Al_2O_3$ ) był pierwszą bioceramiką, której można było użyć ze względu na jego właściwość biologiczną. Poza tlenkiem glinu zastosowano inne materiały ceramiczne, takie jak tlenek cyrkonu ( $ZrO_2$ ), dwutlenek tytanu ( $TiO_2$ ), fosforan wapnia. Wykorzystanie bioceramiki zostało rozszerzone z zastosowania tego materiału do innych zastosowań, takich jak powlekanie protez metalowych lub w połączeniu z materiałami polimerycznymi, takimi jak kolagen i polikaprolakton (PCL). Do produkcji bioceramiki stosuje się różne metody, które obejmują różne etapy, w tym syntezę, kształtowanie i spiekanie. Kluczową kwestią jest spiekanie w temperaturach, które mogą osiągać  $1000\text{ }^\circ\text{C}$ , prowadząc w ten sposób do topnienia cząstek w powierzchni. (Piaia i in. 2018)

Hydrożele to zdolne do formowania polimery zaprojektowane do naśladowania zewnątrzkomórkowego środowiska tkanek ciała, które mają ogromną zdolność do pochłaniania wody. Hydrożele zostały wyprodukowane z szerokiej gamy składników, w tym kolagenu, fibryny i alginianu. Hydrożele to stanowią atrakcyjną opcję zastosowania jako rusztowanie w inżynierii tkanki kostnej, ponieważ są względnie niedrogie, łatwo wytwarzane za pomocą powtarzalnych metod, bioabsorbowalne i licencjonowane do użytku klinicznego (Ibrahim 2018).

Materiały metaliczne, takie jak stopy tytanu i stali nierdzewnej są szeroko stosowane w przypadkach, w których istnieje natychmiastowa potrzeba stabilności i strukturalnego wspomaganie kości. Materiały te mają doskonałe właściwości mechaniczne i odporność na korozję ze względu na obecność chromu, molibdenu i niską zawartość węgla. Aby polepszyć bioaktywność powierzchni tych materiałów metalowych, można zastosować pewne obróbki powierzchniowe. Mimo faktu, że metale mają szereg wad takich jak brak biodegradowalności i wysoką sztywność, z powodzeniem znalazły zastosowanie w procesach zastępujących resekowane duże fragmenty tkanki kostnej (Bose i in. 2013).

Polimery biodegradowalne są szeroko omawianym materiałem konstrukcyjnym w produkcji szkieletów. Główną barierą dla naturalnych polimerów jest ograniczona dostępność oraz niska wytrzymałość mechaniczna. Syntetyczne polimery omijają ograniczenia ich naturalnych alternatyw, ponieważ można je wytwarzać za pomocą standardowych technik wytwarzania. Najczęściej badane polimery syntetyczne w inżynierii tkanki kostnej obejmują polilaktid (PLA), poliglikolid (PGA) i polikaprolakton (PCL), z których wszystkie mogą być zmieniane w celu wpłynięcia na ich szybkość biodegradacji, wytrzymałości mechanicznej i właściwości strukturalnych. Podobnie jak omówione wcześniej rusztowania, polimery te można biofunkcjonalizować w celu zwiększenia przyczepności komórek i migracji, a także ich właściwości osteoindukcyjnych i angiogennych (Ibrahim 2018).

### 3.3 Skafoldy w Additive Manufacturing

Opracowanie rusztowań, które znajdują zastosowanie w inżynierii tkanki kostnej wymaga wielopłaszczyznowego podejścia inżynierskiego i interdyscyplinarności przeprowadzonych badań. W ciągu ostatnich trzech dekad naukowcy opracowali metalowe rusztowania, które znalazły zastosowanie w medycynie i stomatologii. Rusztowanie do rekonstrukcji tkanek kostnych jest konstrukcją trójwymiarową, która służy jako struktura pozwalająca tkankom i komórkom przylegać, proliferować i różnicować się, tworząc zdrową kość. W większości klinicznych przypadków szkieletów wykorzystywanych w odbudowie i regeneracji tkanki kostnej, wykorzystuje się materiały metaliczne (Alvarez i in. 2009).

Głównym nieorganicznym składnikiem kości jest hydroksyapatyt, a większość rusztowań używanych obecnie do osteogenezy to polimery fosforanu lub siarczany wapnia lub chitozanu i kolagenu (Jovic i in. 2018). Idealny skafold powinien spełniać następujące kryteria: biokompatybilność, biodegradowalność, geometria rusztowania, założone własności mechaniczne. Biokompatybilność przejawia się poprzez stosowanie takich materiałów, aby produkty ich rozpadu lub utleniania nie były toksyczne dla organizmu w którym się znajdują, ponadto składniki materiałów nie powinny powodować stanów zapalnych oraz być biozgodne. W aspekcie biodegradacji, w zależności od potrzeb, konstrukcja rusztowania może w sposób kontrolowany degradować, umożliwiając wrastanie tkanek przy jednoczesnym utrzymaniu wystarczającego przetrzymania dla otaczających struktur. Skafoldy mogą ulegać rozkładowi w procesach enzymatycznych lub biologicznych organizmu w którym się znajdują, oraz umożliwić komórkom wytwarzanie własnych macierzy komórkowych.

Architektura rusztowań wpływa na dyfuzję i migrację komórek. Mikroporowatość przedstawiana jest jako duża powierzchnia dla integracji komórkowej, natomiast makroporowatość jako połączenie porów umożliwiające migrację komórek i wrastanie naczyń krwionośnych. Geometria w otwartych porach powinna charakteryzować się jak największą powierzchnią rozwinięcia, tak aby umożliwić wrastanie komórek. Odpowiednia makrostruktura ma na celu więc pobudzenie proliferacji komórek i produkcję matrycy swoistej dla komórek (Yeong i in. 2004). W kwestii właściwości mechanicznych, skafoldy powinny spełniać zadane parametry wytrzymałości na ściskanie, elastyczności oraz zmęczenia, porównywalnych z tkankami w które będą implantowane, umożliwiając mechanoregulację komórek i utrzymanie integralności strukturalnej *in vivo* (Turnbull i in. 2018).

Projektowanie wewnętrznej architektury skafoldów jest silnie uzależnione od jego ostatecznego zastosowania. Niezwykle ważnym parametrem wpływającym na kolonizację i prawidłowy wzrost komórek jest geometria rusztowania obejmująca wielkość i kształt porów oraz rozmiar i orientację prętów stanowiących główny budulec skafoldów. Cieńsze pręty przyczyniają się do zwiększenia specyficznego obszaru rusztowań, co zwiększa powierzchnię między materiałem skafoldu a komórkami. Zmniejszająca się średnica prętów pociąga za sobą konieczność zwiększenia liczby prętów wymaganych do wytworzenia określonej objętości charakteryzowanej poprzez wymagane właściwości mechaniczne, co wiąże się bezpośrednio z wymaganymi dłuższymi czasami wytwarzania takich geometrii (Serrai in. 2013).

W udanej osteointegracji wszczepione struktury biodegradowalne przekształcają się w tkanki gospodarza i są w stanie przenosić obciążenia oraz przebudowywać się w celu pełnienia strukturalnych funkcji tkanki kostnej. Naturalne materiały szkieletowe, takie jak kolagen, wykazały angiogenezę i osteogenezę, ale niestety kosztem późniejszej wytrzymałości kości (Larsen i in. 2015). Coraz częściej biomateriały, które próbują odtworzyć i stymulować macierz komórkową, są generowane w celu zwiększenia adhezji, proliferacji i różnicowania komórek. Bioabsorbowalne rusztowania są bardziej pożądane u dzieci, których szkielet wciąż rośnie, ponieważ do usunięcia lub zastąpienia trwałych implantów wymagane są liczne operacje (Ibrahim 2018).

#### **4. Podsumowanie i wnioski**

Produkcja wyrobów z wykorzystaniem technologii przyrostowych znalazła wiele zastosowań w opiece zdrowotnej, w tym wytwarzaniu biomateriałów, a także bioprogramowaniu tkanek i narządów. Inżynieria tkankowa opiera się na opracowaniu rusztowań, które umożliwiają regenerację tkanki z defektem. Rozwój rusztowań pozwala na regenerację uszkodzonej tkanki kostnej, która zwykle może być uzyskana z naturalnego ubytku kostnego lub usunięta z powodu nowotworów lub uszkodzona w wyniku złamań. Dlatego też istnieje ogromne zapotrzebowanie na materiały i procedury regeneracji kości. W ciągu ostatnich dwóch dekad badano różne materiały i techniki, aby zoptymalizować proces wytwarzania struktur skafoldowych.

Przyszłość spersonalizowanej medycyny lub opieki zdrowotnej dostosowanej do każdego pacjenta, może przewidywać bioprogramowanie kości bezpośrednio w ciele pacjenta. Wytwarzanie przyrostowe znalazło swoje miejsce w branży medycznej, umożliwiając produkcję implantów medycznych zgodnie ze zindywidualizowanymi potrzebami pacjenta. Poprzez odpowiednie

zaprojektowanie geometrii, można osiągnąć niską wagę implantów przy jednoczesnym zapewnieniu odpowiedniej charakterystyki strukturalnej i mechanicznej. Z tego powodu w inżynierii tkanki kostnej z powodzeniem stosowane są porowate struktury przestrzenne o ściśle zaprojektowanej geometrii.

## **5. Literatura**

- Alvarez K, Nakajima H, i in. (2009) Metallic Scaffolds for Bone Regeneration. *Materials*, 2(3), 790–832.
- Bose SD, Sahasrabudhe H, Bandyopadhyay A (2018) Additive manufacturing of biomaterials. *Progress in Materials Science*, 93, 45–111.
- Bose S, Vahabzadeh S, Bandyopadhyay A (2013). Bone tissue engineering using 3D printing. *Materials Today*, 16(12), 496–504.
- Ibrahim A (2018). 3D bioprinting bone. *3D Bioprinting for Reconstructive Surgery*, 245–275.
- Javaid M, Haleem A (2018) Current status and challenges of Additive manufacturing in orthopaedics: An overview. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*.
- Jovic TH, Jessop ZM, Al-Sabah A, i in. (2018) The clinical need for 3D printed tissue in reconstructive surgery. *3D Bioprinting for Reconstructive Surgery*, 235–244.
- Larsen M, Mishra R, Miller M, i in. (2015) Bioprinting of Bone. *Essentials of 3D Biofabrication and Translation*, 293–308.
- Lyles MB, Hu JC, Varanasi VG, i in. (2015) Bone tissue engineering. *Regenerative Engineering of Musculoskeletal Tissues and Interfaces*, 97–134.
- Malik HH, Darwood ARJ, Shaunak S, i in. (2015) Three-dimensional printing in surgery: a review of current surgical applications. *Journal of Surgical Research*, 199(2), 512–522.
- Murphy SV, Atala A (2014). 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*, 32(8), 773–785.
- Piaia L, Salmoria GV, Hotza D (2018). Additive manufacturing of nanostructured bone scaffolds. [w]: *Nanostructured Biomaterials for Cranio-Maxillofacial and Oral Applications*.
- Roseti L, Parisi V, Petretta M, i in. (2017). Scaffolds for Bone Tissue Engineering: State of the art and new perspectives. *Materials Science and Engineering C*, 78, 1246–1262.
- Serra T, Mateos-Timoneda MA, Planell JA, i in. (2013). 3D printed PLA-based scaffolds: A versatile tool in regenerative medicine. *Organogenesis*, 9(4), 239–244.
- Shafiee A, Atala A (2016). Printing Technologies for Medical Applications. *Trends in Molecular Medicine*, 22(3), 254–265.
- Turnbull G, Clarke J, Picard F, i in. (2018). 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. *Bioactive Materials*, 3(3), 278–314.
- Yeong WY, Chua CK, Leong KF, i in. (2004). Rapid prototyping in tissue engineering: Challenges and potential. *Trends in Biotechnology*, 22(12), 643–652.
- Zadpoor AA, Malda J (2017). Additive Manufacturing of Biomaterials, Tissues, and Organs. *Annals of Biomedical Engineering*, 45(1), 1–11.

## **8. Biomateriały do zastosowań inżynierii biomedycznej na przykładzie stopów tytanu nowej generacji – przegląd piśmiennictwa**

New generation titanium alloys for biomedical engineering applications – literature review

Hoppe Viktoria, Szymczyk Patrycja

Katedra Technologii Laserowych, Automatykacji i Organizacji Produkcji, Wydział Mechaniczny, CAMT-FPC, Politechnika Wroclawska  
Opiekun naukowy: Bogdan Dybała

Hoppe Viktoria: viktorija.hoppe@pwr.edu.pl

Słowa Kluczowe: stopy  $\beta$ -tytanu, implanty, biokompatybilność

### **Streszczenie**

Tytan jako materiał do zastosowań w implantologii wykorzystuje się od późnych lat 30-tych XX wieku. Uwalnianie jonów metali ze stopu tytanu może wywoływać niepożądane działanie biologiczne, a także powodować reakcje alergiczne. Wanad i aluminium występujące w stopie Ti6Al4V są potencjalnie cytotoksyczne. Przyjmuje się, że tytan i jego stopy zawierające pierwiastki takie jak tantal, niob, cyrkon, molibden, cyna i krzem, są biokompatybilne. Obecnie trwają prace nad niskomodulowymi stopami tytanu z metastabilnej fazy typu  $\beta$ , które nazywane są stopami nowej generacji. Wśród stopów tytanu nowej generacji znajdują się między innymi stopy oparte na układach Ti-Mo, Ti-Nb-Zr, Ti-Nb-Zr-Ta. W pracy porównano wybrane właściwości mechaniczne i biologiczne stopów tytanu nowej generacji na przykładzie danych literaturowych, a także podjęto tematykę rozwoju materiałów na bazie tytanu, innowacyjnych metod wytwarzania i trendów w implantologii.

### **1. Wstęp**

Tytan jako pierwiastek metaliczny został odkryty w 1791 roku, ale dopiero w latach 50 i 60 XX wieku zaczął pełnić ważną rolę w różnych gałęziach gospodarki. Ze względu na niższą gęstość tytanu w porównaniu do stali i szczególnie wysoką odporność na korozję, przyciągnął wówczas uwagę wielu naukowców, którzy rozpoczęli wdrażanie czystego technicznie tytanu (CP Ti) lub jego stopów, zwłaszcza w lotnictwie i przemyśle chemicznym. Szczególne właściwości tytanu podniosły hipotezę, że może on być wykorzystywany jako materiał do produkcji implantów. Tytan i jego stopy są obecnie szeroko stosowane w produkcji implantów, ze względu na niższy w porównaniu do stali nierdzewnej moduł Younga, odporność na korozję oraz biokompatybilność biologiczną (Donato i in. 2009). Z czasem wykazano jednak, że wanad (V) i aluminium (Al), w popularnie stosowanym w implantologii stopie Ti6Al4V są potencjalnie cytotoksyczne. Ponadto wielu badaczy pracowało również nad potencjalną cytotoksycznością innych pierwiastków chemicznych, w wyniku czego stwierdzono m.in., immunotoksyczność niklu (alergię na nikiel).

Moduł Younga powszechnie stosowanych implantów ze stopów tytanowych o składzie fazowym  $\alpha+\beta$  (80-130 GPa), jest znacznie wyższy od parametrów odpowiadającym naturalnej kości (0,1-20 GPa), co zwiększa ryzyko powstania zjawiska stress shieldingu, czyli ekranowania obciążeń, co może przyczynić się do poluzowania implantu, a także przyczynić się do wcześniejszego uszkodzenia jego materiału. W związku z tym przeprowadzono szeroko zakrojone badania w celu opracowania nowych stopów tytanu o niższym module sprężystości. Molibden (Mo), niob (Nb), tantal (Ta), krzem (Si), cyrkon (Zr) i cyna (Sn) są obecnie powszechnie używane do opracowania nowych stopów Ti o niskim module sprężystości (Li i in. 2010).

Rozwój tytanu i jego stopów jako materiału implantologicznego doskonale odzwierciedla cel badań biomateriałów. Początkowo CP Ti zaproponowano jako alternatywę dla stali nierdzewnej 316L i stopów Co-Cr, dzięki lepszej biokompatybilności i odporności na korozję. Niestety właściwości mechaniczne CP Ti nie mogły spełnić wymagań stawianym biomateriałom w przypadkach, gdy konieczna jest wysoka wytrzymałość. CP Ti zastąpiono więc stopami opartymi

na bazie Ti, zwłaszcza Ti-6Al-4V. Ze względu na potencjalną cytotoksyczność wanadu (V) został on zastąpiony przez niob (Nb) i żelazo (Fe), co wiązało się z powstaniem nowych stopów tj. Ti-6Al-7Nb i Ti-5Al-2.5Fe, o porównywalnych właściwościach mechanicznych i metalurgicznych w stosunku do Ti-6Al-4V. Jednym z ważnych stopów Ti nie zawierających V i Al jest stop Ti-13Nb-13Zr, wolny od toksycznych pierwiastków, wykazujący lepszą biokompatybilność mechaniczną w stosunku do parametrów wytrzymałościowych kości i odporność na korozję porównywalną ze stopami Co-Cr i Ti-6Al-4V.

Mając na uwadze konieczność zachowania mechanicznej zgodności, obecnie panuje trend opracowywania wielu innych stopów tytanu typu  $\beta$  złożonych z wysoce biokompatybilnych biologicznie pierwiastków chemicznych.

## 2. Opis zagadnienia

Stopy tytanu są głównie wykorzystywane w implantologii dzięki unikalnemu połączeniu właściwości mechanicznych i biokompatybilności. Od dłuższego czasu wskazuje się jednak na potencjalny efekt cytotoksyczny niektórych pierwiastków chemicznych, co stanowi dużą siłę napędową dla rozwoju następnej generacji stopów o udoskonalonych składach chemicznych w odniesieniu do ogólnego kryterium biokompatybilności. Jednym z celów jest użycie materiałów o zredukowanym module Younga, ponieważ długoterminowe badania kliniczne wskazują, że nieodpowiednie przenoszenie obciążenia przez implanty w stosunku do sąsiadującej z nim tkanki kostnej może skutkować resorpcją kości i potencjalnym poluzowaniem implantów. Efekt ten nazywany jest ekranowaniem naprężeń (z j. ang. stress shielding), czego powodem jest niedopasowanie sztywności pomiędzy materiałem implantu, a otaczającą go naturalną kością (Laheurte i in. 2010).

Niektóre stopy tytanu typu  $\beta$ , oparte na układach Ti-Nb-Ta-Zr, Ti-Nb-Ta-Mo, Ti-Nb-Ta-Sn, posiadają niski moduł Younga i doskonałe właściwości mechaniczne, co daje wysoką wytrzymałość na rozciąganie oraz dobrą wytrzymałość zmęczeniową. Obecnie większość stopów nowej generacji typu  $\beta$  ma doskonałą odporność na korozję w warunkach podwyższonego tarcia i wszystkie są cytokompatybilne w symulowanych środowiskach fizjologicznych (Gordin i in. 2004).

Najbardziej obiecującymi w dalszym rozwoju tytanowych biomateriałów implantologicznych są stopy, do których dodaje się niob (Nb), cyrkon (Zr), molibden (Mo) i tantal (Ta).

## 3. Przegląd literatury

Szczególne właściwości stopów tytanu, sprawiają, że mają one wysoki potencjał w aplikacjach biomedycznych (Hussein i in. 2016). Stopy typu  $\beta$  pozwalają zmniejszyć moduł Younga o około jedną trzecią w porównaniu do powszechnie stosowanego stopu Ti-6Al-4V, a ich własności plastyczne są porównywalne lub nieznacznie niższe w odniesieniu do Ti-6Al-4V. W latach 90 XX wieku nastąpił postęp w opracowywaniu stopów typu  $\beta$  do zastosowań w implantologii. Główne pierwiastki stopowe w stopach typu  $\beta$  to niob (Nb), cyrkon (Zr), molibden (Mo), tantal (Ta) i żelazo (Fe), z których wszystkie wykazują dobrą lub doskonałą biokompatybilność.

Niedostosowanie sztywności materiału implantowanego doprowadza do nadmiernego ruchu względnego między implantem a kością, co uniemożliwia prawidłowe przenoszenie obciążeń z materiału implantowanego na sąsiadującą kość. W wyniku mechanicznego niedopasowania własności mechanicznych materiału implantu, obszar kontaktu między materiałem implantu a kością zostaje poluzowany, co hamuje tworzenie i wrastanie nowych kości, izolując implant od otoczenia i zapobiegając pożądanej osseointegracji na powierzchni implantu (Li i in. 2014).

Ze względu na brak mechanicznego dopasowania modułu Younga litych stopów tytanu typu  $\alpha$  i  $\alpha+\beta$ , rozpoczęto opracowywanie niskomodułowych stopów tytanu typu  $\beta$ , wśród których główni przedstawiciele to Ti-13Nb-13Zr (ASTM F1713-96), Ti-12Mo-6Zr-2Fe (ASTM F1813-97), Ti-15Mo (ASTM F2066), Ti-16Nb-10Hf, Ti-15Mo-2.8Nb-0.2Si-0.26O, Ti-35Nb-7Zr-5Ta (TNZT), Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr (TNTZ), Ti-Mo-Sn, Ti-40Ta i Ti-50Ta. Wśród nich TNTZ został opracowany teoretycznie przez Niinomi za pomocą metody projektowania stopu z wykorzystaniem diagramu  $B_0$ -

$M_d$  (Niinomi 1998). TNTZ składa się z pierwiastków takich jak niob (Nb), tantal (Ta) i cyrkon (Zr), które uważane są za najbezpieczniejsze pierwiastki stopowe, a po prawidłowej obróbce cieplnej oferują jedne z najniższych modułów sprężystości stopów metalicznych opracowanych do tej pory (Narayan 2012). Rozwój stopów tytanu przyniósł stopy zawierające pierwiastki stabilizujące fazę  $\beta$  – stopy te stanowią nową generację stopów tytanu, niezawierających wanadu i aluminium, o niskim module Younga (Donato i in. 2009). Ze względu na wysokie koszty rzadkich metali, takich jak Nb, Ta, Mo i Zr, zaproponowano niskomodułowe stopy tytanu typu  $\beta$  oparte na tańszych pierwiastkach, takich jak żelazo (Fe), chrom (Cr), mangan (Mn), cyna (Sn) i żelazo (Fe). Przykłady takich stopów obejmują Ti-10Cr-Al, Ti-Mn, Ti-Mn-Fe, Ti-Mn-Al, Ti-Cr-Al, Ti Sn-Cr, Ti-Cr-Sn-Zr, Ti-(Cr, Mn)-Sn i Ti-12Cr, jednakże nie nadają się one do zastosowań biomedycznych ze względu na zastosowane potencjalnie cytotoksyczne pierwiastki chemiczne takie jak chrom (Cr) i aluminium (Al) (Niinomi i in. 2016). Stopy oparte na układach Ti-Nb-Ta-Zr mają znacznie niższy moduł sprężystości, który wynosi około 48-55 GPa (Gepreel i Niinomi 2013). Najniższy moduł sprężystości, jaki uzyskano dotychczas w przypadku stopów na bazie Ti, przeznaczonych do zastosowań biomedycznych, to 40 GPa dla stopu Ti-35Nb-4Sn. Obecnie bardzo trudno jest obniżyć moduł sprężystości stopów na bazie Ti poniżej tej wartości (Li i in. 2014), dlatego też poszukuje się innych rozwiązań konstrukcyjnych i modyfikuje się geometrię implantów.

Dodatkowe zmniejszenie modułu sprężystości można uzyskać dzięki zdolności metastabilnego  $\beta$ -tytanu do podatności na martenzytyczną przemianę fazową indukowaną naprężeniem podczas odkształcania. Ta transformacja z macierzystej fazy  $\beta$ , zachowanej w stanie metastabilnym po hartowaniu w wodzie ( $\beta \rightarrow \alpha''$ ), skutkuje powstaniem niskiego współczynnika sprężystości, który nazywany jest również w tym przypadku pseudomodulem, kontrolowanym poprzez modyfikację mikrostruktury (Laheurte i in. 2010). Właściwości mechaniczne, zużycie i korozja materiału są w dużym stopniu zależne od jego mikrostruktury. Stopy tytanu są uprzywilejowane w tym sensie, że możliwe jest otrzymanie szerokiego spektrum mikrostruktur, w zależności od właściwości chemicznych kontrolowanych składem stopu i obróbką cieplno-mechaniczną w wyniku przetwarzania termomechanicznego. Dzięki temu stopy tytanu są podatne na dostosowanie jego właściwości zgodnie ze specyficznymi wymaganiami (Geetha i in. 2009).

### 3.1 Kształtowanie właściwości stopów tytanu typu $\beta$

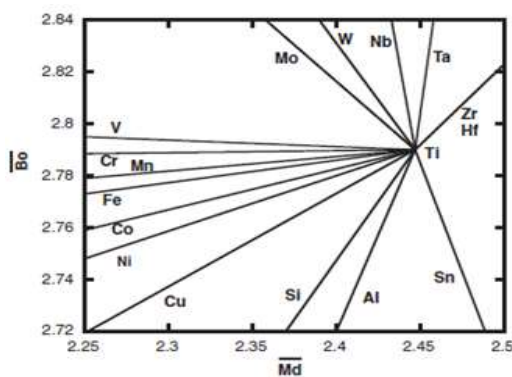
Pierwiastki stopowe odgrywają ważną rolę w projektowaniu mikrostruktury i właściwości stopów tytanu. W zależności od ilości stabilizatora fazy  $\beta$ , stopy tytanu mogą zachować część  $\beta$  fazy w temperaturze pokojowej. Składy chemiczne stopów tytanu są klasyfikowane jako jednofazowy  $\alpha$  lub pseudo  $\alpha$ ,  $\alpha + \beta$  i jednofazowy  $\beta$  lub pseudo  $\beta$ . Zazwyczaj zawartość pierwiastków stopowych stabilizujących  $\beta$  (% obj.) wynosi w przybliżeniu dla stopów typu  $\alpha < 10\%$  stabilizatorów  $\beta$ , dla  $\alpha + \beta$ : 10 do 25% stabilizatorów  $\beta$ , a dla stopów  $\beta > 25\%$  stabilizatorów fazy  $\beta$  (Narayan 2012). Dla przykładu aluminium stanowi silny stabilizator fazy  $\alpha$ . Inne stabilizatory  $\alpha$  obejmują pierwiastki takie jak bor (B), gal (Ga), german (Ge) i pierwiastki ziem rzadkich, ale ich rozpuszczalność jest znacznie niższa w porównaniu z aluminium lub tlenem. Pierwiastki stabilizujące fazę  $\beta$  są korzystne jako dodatki stopowe, ponieważ nie tworzą związków międzymetalicznych. Systemy eutektoidalne powstają z wanadu (V), molibdenu (Mo), niobu (Nb), chromu (Cr), żelaza (Fe), miedzi (Cu), niklu (Ni), palladu (Pd), kobaltu (Co), manganu (Mn) i niektórych innych metali przejściowych. Są one zwykle dodawane do stopów w celu stabilizacji fazy  $\beta$  i zapobiegania lub minimalizowania powstawania związków międzymetalicznych, które mogą występować w podwyższonych temperaturach podczas obróbki cieplno-mechanicznej. Najczęściej używanymi pierwiastkami stabilizującymi fazę  $\beta$  są wanad (V), molibden (Mo), tantal (Ta), niob (Nb), chrom (Cr), żelazo (Fe) i krzem (Si). Do najsilniejszych stabilizatorów zalicza się jednak tantal (Ta) i niob (Nb). Ponadto warto podkreślić fakt, że pierwiastki takie jak nikiel (Ni), molibden (Mo), pallad (Pd) i ruten (Ru) zwiększają odporność na korozję tytanu niestopowego. Pierwiastki takie jak cyrkon (Zr), hafn (Hf) i cyna (Sn) są zasadniczo neutralne w swoim zachowaniu i nie sprzyjają powstawaniu fazy  $\alpha$  lub  $\beta$ . Pierwiastki te mają znaczną rozpuszczalność zarówno w fazach  $\alpha$ , jak i  $\beta$ , a także wykazują zdolność do obniżenia temperatury przemiany  $\alpha \rightarrow \beta$  (Chen i Thouas 2015). Cyrkon jest uważany zarówno za pierwiastek neutralny jak i stabilizator fazy  $\beta$ . W przypadku, gdy występuje w połączeniu z niobem

(Nb) lub tantalum (Ta) stanowi skuteczny stabilizator, w pozostałych przypadkach jego wpływ na stop tytanu jest neutralny (Brailovski i in. 2011).

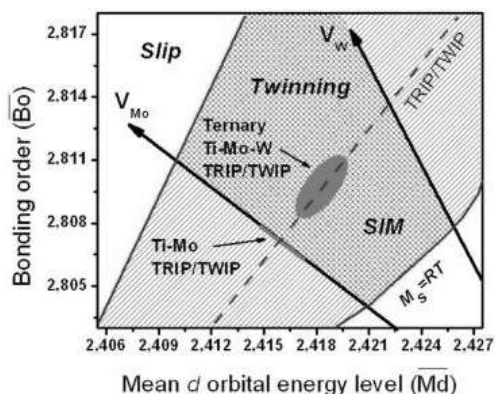
### 3.2 Diagram Bo-Md

Ostatnio podkreślono strategię "projektowania stopów", mającą na celu poprawę właściwości mechanicznych stopów tytanu na oczekiwanym poziomie. Morinaga opracował podejście oparte na projektowaniu stopów z wykorzystaniem parametrów pierwiastków chemicznych i występujących zależności pomiędzy nimi. Wejściowymi parametrami tych obliczeń są dwa parametry –  $B_o$  (Bond Order – związany z wytrzymałością kowalencyjnego wiązania między Ti a pierwiastkiem stopowym) oraz  $M_d$  (Metal d-orbital Energy Level – skorelowany z elektroujemnością i promieniem atomowym pierwiastków) (

Rys. 2). Wykreślając te parametry dla stopów tytanu na wykresie  $B_o$ - $M_d$ , z powodzeniem udało się ustalić korelację między pierwiastkami stopowymi, składem fazowym stopu i właściwościami sprężystymi (Hussein i in. 2016). Zgodnie z definicją parametrów, średnia wartość  $B_o$  dla stopów powinna być tak mała, jak to możliwe, a średnia wartość  $M_d$  dla stopów powinna być tak duża, jak to możliwe aby osiągnąć najniższy moduł Younga (Ozaki i in. 2004). Ponadto dzięki wykresowi  $B_o$ - $M_d$ , możliwe jest również uzyskanie informacji na temat makroskopowych właściwości mechanicznych, ponieważ indukowana naprężeniem transformacja fazowa, bliźniakowanie lub poślizg dyslokacji może wystąpić w zależności od stabilności chemicznej fazy  $\beta$  (Morinaga i in. 1988).



**Rys. 2** Linie diagramu  $B_o$ - $M_d$  dla różnych stopów dwuskładnikowych Ti-M (Morinaga 1986).



**Rys. 3** Mapa projektowania stopów za pomocą dwóch wektorów  $V(Mo)$  i  $V(W)$ , jako funkcji  $B_o$  i  $M_d$ . Obszar między wektorami jako strefa projektowania trójskładnikowego stopu Ti-Mo-W z połączonym efektem TRIP i TWIP (Sun i in. 2015).

W oparciu o metodę projektowania stopów, wykazano, że mechaniczna stabilność fazy  $\beta$  była połączona z kilkoma parametrami elektronicznymi, w tym  $B_o$  i  $M_d$ . Naukowcy pracują nad potencjałem powiększenia rodziny stopów tytanu TRIP/TWIP (Transformation induced plasticity/Twinning induced plasticity) do trójskładnikowych metastabilnych stopów Ti za pomocą metody Morinaga oraz wykazaniem związku pomiędzy przemianą fazową indukowaną naprężeniem a efektem TWIP w nowym systemie trójskładnikowym. Zaobserwowano również, że w przypadku trójskładnikowych stopów, połączenie efektów TRIP/TWIP można uzyskać poprzez korelację dwóch wektorów stopu (Rys. 3), np. Ti-Mo i Ti-W, na mapie  $B_o$ - $M_d$  (Sun i in. 2015).

Hipotezy istniejącego przesunięcia między teoretyczną pozycją linii transformacji fazowej na mapie  $B_o$ - $M_d$  (ekstrapolowane z linii transformacji różnych układów podwójnych) i eksperymentalnymi na układach wielopierwiastkowych można odtworzyć w warunkach rzeczywistych. Badacze pracują więc nad analizą efektu przesunięć TRIP/TWIP odczytywaną

z diagramów B<sub>0</sub>-M<sub>d</sub>, które mogą skutkować zagęszczonymi mikrostrukturami i nieprzewidywalnymi właściwościami mechanicznymi (Laheurte i in. 2010). W przeciągu ostatnich 20 lat opracowano wiele stopów do różnych zastosowań: stopy z pamięcią kształtu, stopy superelastyczne, gumy metaliczne (stop TNTZ). Większość z nich to stopy tytanu typu β, których odkrycie było możliwe dzięki rozwiązaniom jakie umożliwia diagram B<sub>0</sub>-M<sub>d</sub> (Gepreel i in. 2006).

### 3.3 Biokompatybilność stopów tytanu

Powszechnie uważa się, że żaden znany materiał wykorzystywany w implantologii nigdy nie okazał się całkowicie wolny od niepożądanych reakcji u ludzi lub zwierząt po pewnym okresie czasu. Biokompatybilność biologiczna jest ogólnym terminem wyrażającym interakcję wpływu materiału implantologicznego na proces biologiczny: rakotwórczość, mutagenność, genotoksyczność lub cytotoksyczność. Ponadto biokompatybilność obejmuje odporność na korozyjne środowisko biologiczne. Większość tych materiałów implantologicznych zawiera wanad (V), aluminium (Al), kobalt (Co), miedź (Cu), chrom (Cr) i nikiel (Ni), przy czym do szkodliwych pierwiastków zalicza się to beryl (Be), aluminium (Al), wanad (V), chrom (Cr), mangan (Mn), żelazo (Fe), kobalt (Co), nikiel (Ni), miedź (Cu), cynk (Zn) i srebro (Ag) (Li i in. 2014). Wpływ pierwiastków na poziom przeżywalności komórek osteoblastów, w odniesieniu do ich biokompatybilności biologicznej przedstawiono w tabeli (Tab. 1). Cytotoksyczność stopów tytanu jest bezpośrednio uzależniona od cytotoksyczności wykorzystanych w danym stopie pierwiastków. Parametr ten może być opisany w odniesieniu do poziomu przeżywalności komórek w środowisku zawierającym metaliczną formę, co przedstawiono na kilku popularnych pierwiastkach w odniesieniu do tytanu.

Pierwiastki takie jak tytan (Ti), cyrkon (Zr), niob (Nb), ruten (Ru), tantal (Ta), złoto (Au) i cyna (Sn) wykazują najlepszą biokompatybilność biologiczną i mogą być bezpiecznie stosowane w organizmie człowieka. Ponadto bor (B), magnez (Mg), krzem (Si), fosfor (P), wapń (Ca), stront (Sr), pallad (Pd), ind (In), i platyna (Pt), jako pierwiastki chemiczne są również uważane za biokompatybilne.

**Tab. 1** Poziom przeżywalności komórek osteoblastów (Li i in. 2010).

Pierwiastek chemiczny	Co	Cu	In	Ag	Cr	Sn	Au	Nb	Zr	Pd	Pt	Ti
Poziom przeżywalności komórek	13,9%	21,7%	24,1%	24,8%	61,2%	78,0%	82,1%	90,7%	92,3%	93,8%	97,2%	

Biokompatybilność mechaniczna (tj. wysoka wytrzymałość, odporność na zużycie i niski moduł Younga) jest niezbędna do długotrwałej implantacji ortopedycznej. Stopy tytanu są doskonałymi biomateriałami do długoterminowej implantacji w porównaniu ze stałą nierdzewną i stopami Co-Cr ze względu na ich stosunkowo niski moduł Younga, dobrą odporność na zmęczenie i obojętność chemiczną (Hussein i in. 2016). Istnieją również badania, stwierdzające że niektóre stopy tytanu zawierające molibden (Mo), niob (Nb) i krzem (Si), przetwarzanie materiałów z wykorzystaniem metalurgii proszków, może powodować negatywny wpływ na biokompatybilność pierwiastków (Li i in. 2010).

## 4. Podsumowanie i wnioski

Metaliczne biomateriały są powszechnie stosowane w odbudowie tkanki kostnej, dlatego też rozwój nowych biomateriałów w ramach tej grupy jest istotny z punktu widzenia inżynierii materiałowej oraz medycyny, a w szczególności implantologii. Biofunkcjonalizacja metalicznych biomateriałów stała się najważniejszym zagadnieniem rozwoju metalowych biomateriałów implantologicznych.

Udział tytanu i jego stopów w implantologii stale rośnie. Jest to spowodowane dobrą biokompatybilnością tytanu, możliwością uzyskania pożądanych dla implantów właściwości mechanicznych, a także odpornością na korozję w środowisku płynów ustrojowych. Od niedawna



stopy  $\beta$  tytanu stają się jednym z najpopularniejszych tematów w dziedzinie inżynierii biomedycznej, ze względu na możliwość uzyskania znacznie niższego modułu Younga w porównaniu ze stopami tytanu typu  $\alpha + \beta$ . Jednakże, pomimo faktu, że stopy  $\beta$ -tytanowe są dobrze znane przez środowisko naukowców zajmujących się inżynierią materiałową, dotychczas nie znalazły tak powszechnego zastosowania w implantologii jak stopy tytanu o składzie fazowym  $\alpha + \beta$ , których głównymi przedstawicielami są Ti-6Al-4V oraz Ti-6Al-4V ELI. Warto również podkreślić, że nie wszystkie pierwiastki chemiczne stabilizujące fazę  $\beta$  nadają się do zastosowań w inżynierii biomedycznej z powodu braku biokompatybilności biologicznej niektórych pierwiastków stopowych. Opracowana przez japońskiego naukowca teoria projektowania „d-elektronowego” jest obecnie szeroko stosowana w projektowaniu stopów tytanu o niskim module sprężystości.

Nowy trend w rozwoju stopów tytanu w zastosowaniach biomedycznych, przy ograniczonych możliwościach uzyskania niższego niż 40 GPa modułu Younga, przekłada się na rozwój metod wytwarzania porowatych rusztowań przeznaczonych do zastępowania uszkodzonych tkanek twardych, wykorzystując przyrostowe techniki wytwarzania (ang. Additive Manufacturing).

## 5. Literatura

- Brailovski V, Prokoshkin S, Gauthier M i in. (2011) Bulk and porous metastable beta Ti-Nb-Zr(Ta) alloys for biomedical applications. *Materials Science and Engineering C*, 31(3), 643–657.
- Chen Q, Thouas GA (2015) Metallic implant biomaterials. *Materials Science and Engineering R: Reports*, 87, 1–57.
- Donato TAG, de Almeida LH, Nogueira RA i in. (2009) Cytotoxicity study of some Ti alloys used as biomaterial. *Materials Science and Engineering C*, 29(4), 1365–1369.
- Gepreel MAH, Niinomi M (2013) Biocompatibility of Ti-alloys for long-term implantation. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 20, 407–415.
- Gepreel MAH, Hinoshita K, Morinaga M (2006) General approach to phase stability and elastic properties of  $\beta$ -type Ti-alloys using electronic parameters. *Scripta Materialia*, 55(5), 477–480.
- Geetha M, Singh AK, Asokamani R i in. (2009) Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants - A review. *Progress in Materials Science*, 54(3), 397–425.
- Gordin DM, Gloriant T, Texier G i in. (2004) Development of a  $\beta$ -type Ti-12Mo-5Ta alloy for biomedical applications: Cytocompatibility and metallurgical aspects. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 15(8), 885–891.
- Hussein AH, Gepreel MAH, Gouda MK i in. (2016) Biocompatibility of new Ti-Nb-Ta base alloys. *Materials Science and Engineering C*, 61, 574–578.
- Laheurte P, Prima F, Eberhardt A i in. (2010) Mechanical properties of low modulus  $\beta$  titanium alloys designed from the electronic approach. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 3(8), 565–573.
- Li Y, Wong C, Xiong J i in. (2010) Cytotoxicity of titanium and titanium alloying elements. *Journal of Dental Research*, 89(5), 493–497.
- Li Y, Yang C, Zhao H i in. (2014) New developments of ti-based alloys for biomedical applications. *Materials*, 7(3), 1709–1800.
- Morinaga M (1986) *Electronic Structure and Phase Stability of Titanium Alloys*. Tetsu-to-Hagane.
- Narayan RJ (2012) *ASM Handbook. Materials for Medical Devices (Vol. 23)*. Ohio, USA: ASM International.
- Niinomi M (1998) Mechanical properties of biomedical titanium alloys. *Materials Science and Engineering A*, 243, 231–236.
- Niinomi M, Liu Y, Nakai M i in. (2016) Biomedical titanium alloys with Young's moduli close to that of cortical bone. *Regenerative Biomaterials*, 3(3), 173–185.
- Ozaki T, Matsumoto H, Watanabe S i in. (2004) Beta Ti Alloys with Low Young's Modulus. *Materials Transactions*, 45(8), 2776–2779.
- Sun F, Zhang JY, Marteleur M i in. (2015) A new titanium alloy with a combination of high strength, high strain hardening and improved ductility. *Scripta Materialia*, 94, 17–20.

## **9. Extensive review on the application of nanoparticles in medicine**

Anna Krętowska, Jowita Bianka Kamińska, Cezary Adam Grunwald, Marlena Tynecka

Department of Regenerative Medicine and Immune Regulation, Medical University of Białystok

Anna Krętowska: annammkretowska@gmail.com

Keywords: nanomedicine, oncology, targeted therapy

### **Abstract**

Nanoparticles are defined as particles with least one dimension of less than 100 nm. They are currently in the spotlight of the rapidly developing field of science mainly due to their unique properties. Numerous nanoparticles are under investigation to be used under the term nanomedicine as potential carriers of therapeutic agents into the cancer niche, to improve drug efficiency, as fluorescent biological labels, in the detection of proteins, tissue engineering, tumor destruction via heating, and MRI contrast enhancement. This review aims to provide an extensive summary of the characteristics and potential medical applications of various nanoparticles.

### **1. Introduction**

The National Nanotechnology Initiative of the United States defines nanotechnology as „the understanding and control of matter at dimensions between approximately 1 and 100 nanometers, where unique phenomena enable novel applications” (National Science and Technology Council 2014). The prefix „nano”, deriving from Latin „nanus”, literally means dwarf i.e. very small (Konwar et al. 2013). Significantly smaller size of nanoparticles compared to human cells, allows for unprecedented biomolecular interactions, both on the surface and within the cell (Cai et al. 2008).

Properties of nanoparticles depend substantially on their size, morphology and surface charge. Surface area of particles tends to increase inversely to their size. Therefore, loading drugs onto smaller particles enables their very high exposure to the surface, allowing for a more rapid release of the drug in the desired location. This is not left without any impediments, as limited size of nanoparticles threatens their stability with possible concomitant aggregation depending on storage and transport conditions (Konwar et al. 2013).

The term nanoparticles includes, both nanospheres and nanocapsules. The former enable the transported drug to be evenly distributed throughout the matrix system. The latter ones allow for a polymeric membrane to surround the drug suspended in an aqueous or oily core (Brigger et al. 2002).

Over 9 billion US dollars are spent annually on nanotechnology worldwide. Pronounced expansion of nanotechnology is clearly visible in numerous developing countries, where this field of science is considered an attractive economic investment (Service 2004). The intensified research on nanoparticles has led to the increase of their application in the field of clothing and cosmetic manufacturing as well as electronics, computer sciences and aerospace engineering (Medina et al. 2007).

Nanomedicine as the application of nanotechnology aimed at treating human diseases was first introduced by The National Institutes of Health at the beginning the XX century. It still remains one of the most dynamically developing fields of medicine today. (Medina et al. 2007)

The XXI century brought an even more rapid development of nanotechnology including its various branches, among which nanomedicine is currently the one attracting the most attention. It focuses on nanoparticles as a tool in diagnostics (nanodiagnostics), pharmacology (nanopharmacology) and oncology (nanooncology). Nanodiagnostics involves the use of these very small particles as fluorescent biological labels, markers in the detection of proteins, MRI contrast enhancement. One of the most promising areas of nanomedicine is nanopharmacology. It is based on the development of drug delivery nanosystems, their selective transport and monitored release of therapeutic agents into the cancer niche.

These fields of nanotechnology are progressing very fast and it seems certain that the emergence of novel research directions for diagnostics and treatment will take place in the near future (Andersen et al. 2013).

## **2. Characterization of nanoparticles**

A vast number of various nanoparticles is currently under investigation for their possible applications, all differing in the terms of chemical activity, energy absorption and biological mobility (Murthy 2007). These nanoparticles include liposomes, emulsions, polymers, metallic particles, metal-based agents, carbon nanomaterials as well as quantum dots, all selected to be used specifically on the basis on their individual virtues (Medina et al. 2007).

Liposomes comprise of a lipid bilayer membrane that surrounds an aqueous core. Such structure significantly improves efficacy and safety of selected transported drugs. (Hofheinz et al. 2005). Water-soluble drugs are suspended in the aqueous solutions, lipid-soluble drugs are loaded into lipid layers (Medina et al. 2007).

Gold nanospheres are the one of the earliest studied nanoparticles. Their size may vary between 2 and 100 nm in diameter and they are synthesized by controlled reduction of an aqueous HAuCl<sub>4</sub>. The reducing agent is usually citrate. Gold nanoshells due to their differences in composition and dimension of layers can be created to acquire the surface plasmon resonance (SPR) ranging from the visible to the near-infrared region emission (i.e. 700-900 nm) (Oldenburg et al. 1999). One of the studies (Qian et al. 2008) described gold nanoparticles encoded with a Raman reporter and stabilized with thiolated polyethylene glycol (PEG) to form particles used in Surface-enhanced Raman spectroscopy.

Hydroxyapatite as a constituent material of hard tissues (bones and teeth) of vertebrates is highly biocompatible. It demonstrates the capability of binding to DNA and proteins at a significant degree. Hydroxyapatite at the nanoscale displays various unique properties different from those of microscale, inter alia increased fracture toughness, hardness and high solubility in acidic pH environment of endolysosomes. The biological effects including antiproliferative activity of nano-hydroxyapatite on numerous cancer cell lines are currently under investigation (Han Y et al. 2014).

Graphene is considered to be the first truly two-dimensional material. The first profound identification and production of graphene took place in 2004. Currently the most common form of this nanoparticle, which finds significant use, is graphene oxide. Nanomaterials based on graphene are currently under investigation to be used as carriers of therapeutic agents to selected cells and tissues, even into the cancer niche. Their abilities to flexibly load cargo, transport and targeting to tissue are attributable to their high surface-area to volume ratio, polyaromatic structure and easy functionalization of particles. The combination of hydrophilic and hydrophobic areas on the surface of graphene nanoparticles enable their interactions in both aqueous and lipid environments (McCallion et al. 2016).

Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) have the diameter between 20 and 25nm at room temperature. This size of these particles enables the flipping rate of their magnetic moment to increase rapidly until no net magnetization is observed. This is crucial in reference to the colloidal stability of the substance in order to be used as either T1 or T2 MRI contrast agent. However, the application of an external magnetic field causes the magnetic moment of nanoparticles to align and reach saturation at considerably low field strength. Magnetic nanoparticles are able to generate heat under an oscillating magnetic field (Bao 2013).

Quantum Dots are very small nanoparticles that contain a droplet of free electrons. They consist of two parts: a core made mainly of selenium or cadmium telluride and a sheath protecting the core. The coat is usually made of zinc sulphide (Gao et al. 2004). They are considered to be semiconducting crystals, and this therefore justifies their use in optical and optoelectronic devices, quantum computing and data storage (Konwar et al. 2013).

However, it is worth noting that not all of these nano-sized particles are completely neutral to the human body and thus toxic activity on the human organism has been observed in reference to

some of them. Considering their small size, nanoparticles can easily deposit in certain organs and cause adverse biological reactions. Chronic inflammatory reactions may be observed in relation to non-biodegradable particles (Konwar et al. 2013). This can be most commonly observed in the lungs (Medina et al. 2007). There seems to be a correlation between the intensity and characteristic of the inflammation and the surface area of nanoparticles, with single surface carbon nanotubes being described as the most toxic. The central nervous system also does not remain unaffected by the administered nanoparticles. This phenomenon still requires explanation as nanoparticles are able to omit the phagocytic defenses of the human respiratory system. Nanoparticles appear to penetrate the brain through two mechanisms. One involves the systemic distribution, the other uses the sensory nerve endings embedded in the away epithelia for axonal translocation of nanoparticles to ganglionic and CNS structures. One in vivo study shows the association of the elevated level of inhaled MnO<sub>2</sub> to Parkinson's disease due to the depletion of dopamine. In reference to the gastrointestinal tract, it has been shown that Cu nanoparticles administered orally can significantly affect kidneys, liver or spleen comparing to micro-Cu particles. Furthermore, single-walled carbon nanotubes (SWCNT) were shown to cause oxidative stress and pro-inflammatory responses in human keratinocyte cells in vitro (Medina et al. 2007).

### **3. Application of nanoparticles in medicine - literature review**

#### **3.1 Cancer treatment**

The most efficient treatment of cancer assumes the delivery of the drug directly into the site of individual neoplastic cells. However, the current means of medicine require most drugs to be delivered systemically. Such way of treatment not only causes lower efficacy but also numerous adverse reactions that could be avoided through targeted therapy. In the past, the drug delivery systems based on nanoparticles focused predominately on organic nanoparticles. It was associated with better understanding of metabolism and toxicity of organic substances. Nowadays the interest on medical applications has shifted towards the inorganic nanoparticles due to their unique physical properties. In the near future, currently used methods could be revolutionized by implementing imaging-guided drug delivery, magnetic targeting and combination of drug delivery with thermal therapy. There are several clinical trials approved by the FDA that test the use of nanoparticles in targeted tumor therapy (Bao et al. 2013). Continuous research on nanooncology might possibly allow for personalized treatment of each individual cancer patient with gold nanoparticles being the first described in detail in this field. To this date, oligonucleotide-capped gold particles have been reported for the detection of p53 (suppressor gene expressed in various cancers). In addition, in vitro research showed that gold nanoparticles irradiated with focused wavelengths could kill both cancer cells and bacteria through photothermal effects. Furthermore, gold nanoparticles have also been investigated as potential drug carriers (Cai et al. 2008).

Despite demonstrated in the past the very high anti-tumor efficacy of the tumor necrosis factor-alpha, its systemic toxicity has nearly disqualified the use of TNF-alpha in monotherapy (van Horssen et al 2006). The nano-delivery system combining pegylated TNF-alpha and gold nanoparticles allowed for effective destruction of cancer cells with concomitant limiting the systemic cytotoxic activity of the cytokine. Moreover, combined therapy involving local heating with the nano-based delivery of TNF-alfa resulted in higher reduction of viability and tumor growth than the separate therapies alone (Cai et al. 2008).

Photodynamic cancer therapy uses laser-generated atomic oxygen in order to kill cancer cells. It involves the application of special dye which enables the production of atomic oxygen. Despite greater absorption of atomic oxygen by cancer cells, the remaining dye molecules can deposit in the skin and eyes causing cytotoxic effects manifested by increased sensitivity to light. However, this adverse reaction was prevented when the dye molecule was encapsulated inside porous nanoparticles while maintaining the properties of oxygen (Ohulchansky et al. 2003).

First studies describing the application of graphene as a compound carrier focused on using drugs that can be directly bound to graphene sheets, including SN38 and doxorubicin. Both cases resulted in higher efficacy of the drug in comparison to its' exposure alone. Within years graphene

nanoparticles (GFNs) have become more complex with the use of additives such as PEI and PEG. GFNs were also investigated into as carriers of imaging labels - magnetic nanoparticles for magnetic resonance imaging (MRI) and fluorescent moieties for near infrared fluorescence imaging.

### 3.2 Imaging diagnostics

Magnetic resonance imaging is a precise diagnostic method predominately used to visualize soft tissue and organs. One hundred MRI scans per thousand people were performed in the United States in 2014 (OECD 2016). Gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are used in about 1 in 3 MRI scans to enhance the images in order to produce more precise information about the malformation or disease. It is not without risk, as some GBCAs can cause several adverse reactions, including most common: headache, nausea and dizziness, as well as those much less frequent but life-threatening, allergy-like reactions and nephrogenic systemic fibrosis. In order to eliminate rare but serious side effects numerous nanoparticles are being investigated to become potential novel alternatives to the gadolinium contrast agent.

Wei et al. have presented a zwitterion-coated exceptionally small superparamagnetic iron oxide nanoparticles for T1- weighted contrast-enhanced MRI scanning and angiography. They have demonstrated that GB-free MRI contrast agents are small enough to show kidney clearance, while maintaining sufficient T1 contrast power. The addition of zwitterion to SPIONs reduced the risk of iron overload in the human body (Wei et al. 2017). The application of larger SPIO nanoparticles have been found in MRI scanning for disease diagnostics imaging. Their high T2-relativity as well as biocompatibility enable for further studies on their application in molecular imaging of disease markers and physiological processes. Combination of SPIOs and specific ligands allows for detection of arteriosclerotic plaques, tumors and apoptotic tissue (Bao et al. 2013). In addition to iron, gold nanoparticles have also proven useful in tumor diagnostics. They were reported to enhance contrast in the blood stream, which could serve as potential blood-pool agent in MRI angiography (Su et al. 2007).

### 3.3 Protein detection

Magnetic immunoassay that uses magnetic and fluorescent nanoparticles gives great opportunities in biochemical diagnostics. Protein-protein interactions are mainly identified immunohistochemically with the use of gold nanoparticles. However, this technique is mostly limited to single detection. Single dye molecules are identifiable through surface-enhanced Raman spectroscopy. The combination of both methods let to the creation of 13nm gold nanoparticles coated with hydrophilic oligonucleotides that contain Raman dye at one end and a small molecule recognition element at the other. These particles are catalytically active and coated with silver. Such probe would allow for recognition of both small molecules and proteins (Salata 2004). Other nanoparticles used for fluorescent detections include quantum dots (Tsai 2017).

### 3.4 Tissue engineering

Healthy bone tissue is covered with a layer of nanoparticle-sized (circa 100nm) substances. If the surface of the bone implant is left uncoated, there is an increased risk of it being rejected by the recipient due to profound inflammation. Thus, it is important to conduct further research to find such material. Nano-hydroxyapatite is a natural component of bone and teeth. Considering high biocompatibility, it could serve as an ideal coating material for metal implants. The implementation of nanohydroxyapatite would greatly reduce the risk of rejection through down-regulation of excessive immune response and facilitated wound healing. Moreover, nanohydroxyapatite could serve as a carrier of therapeutic agents into the bone and other tissues. In addition, these nanoparticles combined with iron particles with magnetic properties are considered to have possible application potential in anti-cancer therapy (Salata 2004).

## 4. Summary

The intense advancement and increased knowledge of nanotechnology has brought much promise to solving the challenges today's medicine is faced with. Extensive studies on numerous

unique properties of nanoparticles will undoubtedly account for improvement of diagnostics and development of novel therapeutic approaches, especially in the context of incurable diseases. Despite numerous advantages it is also important to note the cytotoxic adverse biological reactions of nanoparticles, as they do not seem to always be neutral to the human organism. Comprehensive investigation of all the possibilities associated with nanoparticles could soon result in development of novel highly specific personalized therapeutic approaches.

## 5. Literature

- Andresen TL, Berg RH (2013) Current Challenges and Future Directions in Nanomedicine. *JSM Nanotechnol Nanomed* 1(2): 1013.
- Bao, G S., Mitragotri, Tonget S et al. (2013) Multifunctional nanoparticles for drug delivery and molecular imaging. *Annu Rev Biomed Eng* 15: 253-282.
- Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. et al. (2002) Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Drug Deliv Rev* 54(5): 631-651.
- Cai W, Gao T, Hong H et al. (2008) Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology. *Nanotechnol Sci Appl* 1: 17-32.
- GaoX, CuiY, Levenson RM, et al. (2004) In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol* 22(8): 969-976.
- Han Y, Li S, Cao X et al. (2014) Different Inhibitory Effect and Mechanism of Hydroxyapatite Nanoparticles on Normal Cells and Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *Sci. Rep.* 4, 7134.
- Hofheinz RD, Gnad-Vogt SU, Beyer U et al. (2005) Liposomal encapsulated anti-cancer drugs. *Anticancer Drugs*, 16(7): 691-707.
- Konwar, R., Ahmed, A.B (2013) Nanoparticle: An overview of preparation, characterization and application. *Int. Res. J. Pharm* 4, 47-57.
- Medina, C., Santos-Martinez MJ, Radomski A (2007) Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance. *Br J Pharmacol* 150(5): 552-558.
- McCallion, C, Burthem J, Rees-Unwin K et al. (2016) Graphene in therapeutics delivery: Problems, solutions and future opportunities. *Eur J Pharm Biopharm* 104: 235-250.
- Oldenburg SJ, Westcott SL, Averitt RD, et al. (1999) Surface enhanced Raman scattering in the near infrared using metal nanoshell substrates. *J Chem Phys*, 111:4729-35.
- Qian X, Peng XH, Ansari DO et al. (2008). In vivo tumor targeting and spectroscopic detection with surface-enhanced Raman nanoparticle tags. *Nat Biotechnol*, 26:83-90.
- Roy I, Ohulchanskyy TY, Pudavar HE, et al. (2003) Ceramic. based nanoparticles entrapping waterinsoluble photosensitizing anticancer drugs: a novel drug-carrier system for photodynamic therapy. *J Am Chem Soc* 125:7860-7865.
- Salata OV (2004) Applications of nanoparticles in biology and medicine. *J Nanobiotechnology* 2:3.
- Service RF (2004) Nanotoxicology: nanotechnology grows up. *Science* 304: 1732-1734.
- Su CH, Sheu HS, Lin CY, et al. (2007) Nanoshell magnetic resonance imaging contrast agents. *J Am Chem Soc.* 129:2139-2146.
- Tsai H, Lin W, Chuang M (2017) Multifunctional nanoparticles for protein detections in thin channels. *Biosens Bioelectron.* 90:153.
- van Horssen R, Ten Hagen TL, Eggermont AM (2006) TNF-alpha in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility. *Oncologist* 11:397-40
- Wei H., Bruns, OT, Kaul MG et al. (2017) Exceedingly Small Iron Oxide Nanoparticles as Positive MRI Contrast Agents. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114, 2325-2330.
- Zharov VP, Mercer KE, Galitovskaya EN et al. (2006) Photothermal nanotherapeutics and nanodiagnostics for selective killing of bacteria targeted with gold nanoparticles. *Biophys J*, 90:619-27.

## **10. Zastosowanie arteterapii w rehabilitacji osób przebywających na detencji w klinice psychiatrii sądowej**

The use of art therapy in the rehabilitation of people detained in the forensic psychiatry clinic

Paweł Leśniewski

Wydział Nauk o Wychowaniu-Katedra Pedagogiki Specjalnej- Uniwersytet Łódzki  
Opiekun naukowy- Hanna Żuraw

Słowa kluczowe: psychiatria, pacjent, terapia

### **Streszczenie**

Arteterapia jest formą psychodynamicznej psychoterapii przez sztukę bazującą na psychoanalizie Zygmunta Fruda i opcji psychologii humanistycznej autorstwa Carla Rogersa. We wzmiankowanej formie terapii stosuje się środki artystyczne do wyrażania i przepracowania trudności, z które napotyka klient . W artykule zaprezentowano pojęcie i historię naukowej arteterapii oraz możliwości jej zastosowania w pracy terapeutycznej z pacjentem przebywającym na detencji kliniki psychiatrii sądowej.

### **1. Wprowadzenie**

#### **1.1 Pojęcie ,formy i funkcje arteterapii.**

Arteterapia – nazywana też terapią przez sztukę, terapią sztuką, terapią przez twórczość – zakłada oddziaływanie za pomocą sztuki na organizm ludzki jako całość, stwarza możliwość rozładowania wewnętrznych konfliktów, tłumionych emocji, umożliwia osiągnięcie katharsis, czyli oczyszczenia, które wpływa integrująco na osobowość jednostki. Odkrycie terapeutycznych możliwości sztuki sięga czasów starożytnej Grecji, w dobie renesansu można było zauważyć zanik rozważań na temat związku sztuki z psychoterapią, ponownie zainteresowanie tą formą oddziaływań terapeutycznych pojawiło się w romantyzmie, a w latach 60. i 70. XIX w. arteterapia wygenerowała się jako samodzielna dyscyplina.

Termin arteterapia (art therapy) został wprowadzony w latach 40. XX w..Odnosi się on do zastosowania szeroko rozumianej sztuki w diagnostyce i leczeniu , uwzględniając zarówno tworzenie, jak i percypowanie już istniejących wytworów (Klajs i. in. 1998). Teoretycznych podstaw terapii sztuką należy szukać w teorii kultury, muzyki i literatury, a także w teoriach źródeł i mechanizmów działalności twórczej. Biorąc pod uwagę podmiot oddziaływań arteterapeutycznych – człowieka, podstawę stanowią teorie fizjologiczne i medyczne, które zajmują się zarówno patologicznymi, jak i prawidłowymi procesami organizmu ludzkiego. Opierać się można ponadto na teoriach osobowości i teoriach mechanizmów regulujących działanie człowieka oraz teoriach emocji (Skorny 1989).

Do arteterapii zalicza się terapię poprzez sztuki plastyczne, muzykoterapię, biblioterapię, choreoterapię, teatroterapię. Jednym z najistotniejszych celów arteterapii jest optymalizacja jakości życia, która polega na zapobieganiu życiowym trudnościom i pozwala na przewyciężanie przeszkód stojących na drodze do samorealizacji. Ma również na celu zobligowanie jednostki do retrospekcji wydarzeń, co umożliwia zmianę jej przyszłego zachowania, uwzględniającą faktyczne możliwości . Zdaniem S. Masgutowej (1997) nadrzędnym celem arteterapii jest „odkrycie nowych możliwości pozwalających na osiągnięcie zmian zachowania oraz poznania”.

Sztuka pełni wiele różnorodnych funkcji . Wśród nich można wymienić funkcję moralną, która wyrabia w człowieku wrażliwość na piękno, stwarza możliwość pogłębienia swojej osobowości, uczy poznawania rzeczywistości (Żuraw 2001). Terapia sztuką pełni funkcję ekspresyjną, gdy jednostka ujawnia swoje stany emocjonalne, oraz katartyczną, która ułatwia rozładowanie lub przekształcenie niekorzystnych emocji i uczuć. Pełni ponadto funkcję kompensacyjną, ponieważ dzięki tworzeniu człowiek ma możliwość zaspokojenia niezrealizowanych pragnień, ambicji. Bardzo często jest jedyną formą komunikacji z otoczeniem, np. w przypadku osób

przewlekłe chorych czy dzieci, które doznały traumatycznych przeżyć (Hanek 1989). Wytwory, które powstają w trakcie terapii sztuką, odzwierciedlają stan psychofizyczny człowieka, a więc pełnią zarówno funkcję diagnostyczną jak i prognostyczną. Arteterapia ma także zalety relaksacyjne, odprężające i stymulujące, gdyż pobudza pozytywne emocje i korzystnie wpływa na samopoczucie jednostki (Koniecznyńska 1990).

## 1.2 Historia naukowych podstaw arteterapii

Jakkolwiek użycie technik artystycznych w procesie terapii osób z zaburzeniami zdrowia psychicznego sięga starożytności to naukowa arteterapia jako samodzielny kierunek wyodrębniła się w latach 30 XX-go stulecia na podstawie teoretycznej, stworzonej przez psychoanalizę freudowską.

Pierwsze doświadczenia w stosowaniu arteterapii miały miejsce w dziedzinie psychiatrii i psychoterapii w USA, Niemczech, Anglii i Japonii. Psychoanaliza konkretyzowała cele arteterapii przy pomocy treningów dotyczących struktury osobowości. Cele te określano jako wzmocnienie poczucia "Ego", identyfikację z wypracowanym przez społeczeństwo systemem wartości i jego internalizację. By je osiągnąć formułowano zadania dokonywania sublimacji (przekształcania energii libido na proces twórczy, możliwy do zaakceptowania przez jednostkę i społeczeństwo), katharsis (oczyszczenia) oraz kanalizacji instynktu agresji w sferze symbolicznej. (Masgutowa 1997)

Sublimacja w procesie arteterapii pojmowana była jako rozwijanie nieświadomego procesu i główny mechanizm korekcji, skierowanej bezpośrednio na równowagę wewnętrznych sił jednostki. W latach 50. arteterapia wykorzystuje jako źródło teoretyczne psychologię humanistyczną C. Rogersa, w której za podstawę działania uważa się wykorzystanie wewnętrznego doświadczenia człowieka, miłości, twórczości, "Ego", spontaniczności, rozwoju, zaspokojenie potrzeby organizmu polegającej na realizowaniu własnych zdolności i zachowywaniu pozytywnego doświadczenia "Ja", wolności i innych w celu badania, dokonywania zmian osobowości oraz rozwijania "zdrowego, twórczego osobnika". W arteterapii szczególnie inspirujące okazały się idee C. Rogersa mówiące, iż najistotniejszym motywem ludzkiego postępowania jest dążenie do aktualizacji własnego jednolitego "Ja", tj. dążenie jednostki do rozwoju w kierunku coraz większej złożoności, samowystarczalności, dojrzałości i kompetencji. (Masgutowa 1997)

W miarę upływu czasu arteterapia coraz bardziej wykracza poza ramy psychoterapii i zaczyna być wykorzystywana jako środek służący rozwojowi twórczemu ludzkiego „Ja” w grupach dzieci i dorosłych, zajmujących się samodoskonaleniem i zagadnieniami kontaktów. (Masgutowa 1997)

Dzięki opracowaniu w latach 70. przez amerykańskiego pedagoga M. Naumburga i cały szereg innych autorów metod i koncepcji uzewnętrzniania się w sztukach plastycznych, arteterapie zaczęto następnie stosować w praktycznej psychologii oraz pedagogice jako narzędzie korekcji i rozwoju. Podstawowe sposoby techniczne, używane przez praktyków należących do kierunku psychodynamicznego, to alians terapeutyczny, swobodne skojarzenia, interpretacja reakcji obronnych i "bloków", są one coraz lepiej konkretyzowane, a z drugiej strony - w zależności od specjalizacji kierunku - wciąż wzrasta liczba stosowanych form. Arteterapia oferuje człowiekowi możliwość zbadania obecnego znaczenia zdarzeń w kontekście przeszłości (poprzez rysunek lub inny środek analizowania przeżycia i jego źródeł). Równocześnie następuje wzrost możliwości i reorientacja na zmianę podstaw przyszłego zachowania jednostki, w którym informacja i doświadczenie byłyby organizowane w inny sposób: na bazie podstawowej potrzeby samorealizacji „Ja”, zdolności do konstruktywnych działań, podejmowanych z uwzględnieniem rzeczywistych warunków otaczającego te osoby świata. (Masutowa 1997)

W trakcie dalszego rozwoju arteterapia coraz bardziej ukierunkowuje się na wykrywanie wewnętrznych przeszkód hamujących poznanie, uczenie się, rozwój zdolności i kształtowanie osobowości. Celem nadrzędnym staje się odkrycie nowych możliwości pozwalających na osiągnięcie zmian zachowania oraz poznania.

## 1.3 Miejsce arteterapii w procesie terapeutycznym

W ramach terapii grupowej stosuje się elementy arteterapii jako wzbogacenie procesu leczniczego. Zajęcia polegające na aktywności plastycznej, wprowadzone blisko 10 lat temu, są istotnym elementem wspomagania terapii młodzieży. Z reguły jedno spotkanie w tygodniu



poświęcone jest działaniom z wykorzystaniem sztuk plastycznych, prowadzonym przez arteterapeutę przy wsparciu i pomocy specjalisty terapii uzależnień, mając na uwadze „że proces twórczy zawarty w tworzeniu działa uzdrawiająco, a podstawą tego procesu jest to, że większość ludzkich myśli i uczuć wyraża się bardziej w obrazach niż słowach. Dzięki temu ludzie zajmujący się tworzeniem lepiej radzą sobie ze stresem i urazami psychicznymi, nabywają zdolności poznawcze i doznają objawów radości, jaką daje obcowanie ze sztuką” (Szulc 2006). Zajęcia z wykorzystaniem sztuk plastycznych wzbogacane są niejednokrotnie o elementy dramowe, zabawy o charakterze integracyjnym, lub inne formy spotkań twórczych wynikające z zapotrzebowania i sugestii uczestników zajęć grupowych. Zdarza się także w praktyce, że w wyniku bieżących trudności i problemów w grupie spotkanie przyjmuje charakter społecznościowy lub edukacyjny. (Józefowski i Florczykiewicz 2012)

Pacjenci mający problem z wyrażaniem trudnych myśli, wyrażaniem emocji, z nazywaniem problemów i doświadczanych trudności w sposób werbalny chętnie uczestniczą w twórczych sposobach wyrażania siebie. Terapia sztuką pomaga w rozwiązywaniu problemów, w zmianach zachowania, w uczeniu się umiejętności społecznych (takich jak empatia, tolerancja, umiejętność komunikacja, radzenie sobie z agresją i impulsywnością). (Józefowski i Florczykiewicz 2012)

Warunki, w których odbywają się spotkania, podobne doświadczenia uczestników, współuczestnictwo w kreacji, dają możliwość obserwacji całej drogi twórczej. Istotną wartością jest także możliwość wymiany myśli, pozwalająca autorom prac zapoznać się z różnymi sposobami odczytywania powstałych obiektów plastycznych. Język sztuki pełen symboli, metafor, obrazów pozwala na zdystansowanie się do swoich problemów i znalezienie ich alternatywnych rozwiązań. Pozwala również na nazywanie i wyrażanie trudnych uczuć, szczególnie w przypadku pacjentów ze skłonnością do intelektualizowania i racjonalizowania. Sztuka ułatwia dialog między uczestnikami terapii poprzez wizualną i werbalną komunikację. Poprzez swoje wytwory będące efektem procesu twórczego pacjent ma okazję pokazać „swoją świat” oraz wyrazić swoje opinie na istotne dla niego tematy. Jest to również okazja do wzmocnienia poczucia własnej wartości, ćwiczenia odporności na ocenę, odwagi w prezentacji siebie i swoich wytworów na forum grupy. Wspólne tworzenie daje szansę na budzenie odpowiedzialności za pracę całej grupy. W arteterapii wartości estetyczne są drugoplanowe, trzonem wydarzenia jest sam proces twórczy podczas aktu tworzenia: sama aktywność, planowanie, przebieg procesu tworzenia, porażki, powodzenia, wytrwałość i nagroda w postaci uwagi innych. Spotkania twórcze mające nieraz charakter zabawy, zawsze pełniące funkcje terapeutyczne określane jako oczyszczające, zapewniają bezpieczne wyrażanie powstrzymanych emocji. Odkrywają na nowo wspomnienia z dzieciństwa, dając okazję w bezpiecznych warunkach do nieskrępowanej i spontanicznej twórczości, radości z faktu tworzenia oraz satysfakcji z ukończenia pracy. Pozwalają dostrzec i kultywować zdolności i umiejętności wzmacniając poczucie własnej wartości oraz wpływają na kształtowanie obrazu samego siebie. Proces terapii przez sztukę pomaga jego uczestnikom zobaczyć drogę jaką pokonali, od początku terapii do zakończenia oraz nazwać etapy i przemiany jakie w leczeniu nastąpiły. (Józefowski i Florczykiewicz 2012)

## **2. Zastosowanie arteterapii wśród pacjentów przebywających na detencji w klinice psychiatrii sądowej**

Rozważania dotyczące oddziaływania arteterapii obejmują trzy główne, wzajemnie ze sobą powiązane zagadnienia. Po pierwsze, dotyczą stosowanych przez arteterapeutów metod i narzędzi, po drugie -mechanizmu działania arteterapii i po trzecie-kwestii skuteczności arteterapii jako jednej z form pomocy psychologicznej. Każdy nurt psychoterapeutyczny dysponuje charakterystycznymi dla siebie metodami i narzędziami, mechanizmami (modelami) oraz skutecznością działania. Ich struktura jest ściśle powiązane z teoretyczną koncepcją natury człowieka, która stoi za każdym z podejść (Cierpiałkowska 2005). W celu zobrazowania tego podziału w kategoriach arteterapii można przywołać przykład rzeźbienia w glinie trójwymiarowych obiektów. W pracy tą metodą, mechanizm działania opiera się na konieczności zaangażowania sił fizycznych, które łączy się z rozluźnieniem i ustąpieniem fizycznego napięcia czyli odreagowaniem emocjonalnym. To z kolei wpływa na samopoczucie pacjenta. Wysoka skuteczność tej metody w poprawie samopoczucia

pacjentów została potwierdzona u pacjentów psychotycznych, autystycznych i chorujących na choroby nowotworowe (por. Grzesiuk, 2006; Stańko, 2008). Problematyka mechanizmów działania, stosowanych metod oraz naukowo potwierdzonej skuteczności jest kwestią coraz częściej podnoszoną w kręgach osób zainteresowanych arteterapią (por. Girloy 2006, Stańko 2008).

W arteterapii niezwykle ważna jest radość tworzenia, bez oceniania i bez potrzeby posiadania specjalnych talentów, czy umiejętności. Uczestnicy tworzą prace, które są wyrazem ich wewnętrznych przeżyć i mogą stać się punktem wyjścia do zrozumienia własnych problemów oraz pretekstem do reinterpretacji minionych doświadczeń. Nie muszą one posiadać szczególnych wartości estetycznych, czy też nosić znamion wielkiej sztuki. O wiele ważniejsze jest to, żeby wynikały z naturalnej potrzeby ekspresji i były możliwie autentyczną, autorską wypowiedzią wolną od wszelkiego typu naśladownictwa, które może prowadzić do zafałszowania obrazu siebie. Dla terapeuty, jak i dla samego twórcy obrazu te są źródłem informacji na temat jego problemów, stanu psychofizycznego i zapisem zachodzących w nim zmian. Integralną cechą całego procesu jest relacja terapeutyczna jaka zachodzi między klientem, a jego dziełem.

Zaburzenia psychiczne, będąc źródłem cierpienia wzbogacają wrażliwość, która poprzez oddziaływanie arteterapeutyczne może przekształcić się w stałą aktywność twórczą kontynuowaną także po zakończeniu leczenia. Daje to szansę na rozwijanie umiejętności komunikacyjnych i nawiązanie dialogu z otoczeniem. Wzmacnia także poczucie własnej wartości i utrwała efekt leczenia. Twórcza aktywność może stymulować dalszy rozwój osobisty, który jest premiowany przez otoczenie. Choć wyniki ekspresji plastycznej mogą być różnie oceniane to skończone dzieło, jak i sam proces jego powstawania- od pomysłu przez szkic do wersji ostatecznej- daje poczucie rozwoju i osiągnięcia celu. Psychiatra prof. Marek Jarema dodaje, że aktywność artystyczna ma jeszcze dodatkową funkcję - może być także terapią. - W psychiatrii pomaga w leczeniu stanów depresyjnych, chorób afektywnych dwubiegunowych, początków demencji. Sztuka angażuje bowiem układ limbiczny istotny nie tylko dla procesu zapamiętywania i motywacji, ale biorący też udział w regulacji zachowań i stanów emocjonalnych, takich jak zadowolenie, przyjemność czy strach - wyjaśnia.

Tworzone w ramach arteterapii prace nie muszą posiadać ważkich wartości estetycznych. Nie mają być też oryginalnym i współczesnym przekazem wartości artystycznych. Nadrzędnym celem jest sam proces terapeutyczny, który wynikać ma z indywidualnej decyzji rozpoznania problemu i chęci dokonania zmiany. Jednym z najważniejszych czynników przyczyniających się do właściwego zrozumienia i przepracowania własnych schematów jest bliższe przyjrzenie się powstającym dziełom.

Sztuka przede wszystkim pomagała ujawnić emocje, skanalizować je i wyrzucić poza siebie. Potrafiła też skłonić do aktywności, co dla ludzi po kryzysie psychicznym nie było bez znaczenia, a dzięki temu nadawała sens funkcjonowaniu. I co niesłychanie ważne - podwyższała samoocenę. Chory mógł sobie pomyśleć: "nie jestem tak beznadziejny, jak mi się wydawało". Poza tym twórczość artystyczna była źródłem wiedzy o problemach psychicznych, o których chora osoba nie była w stanie opowiedzieć słowami.

## 2.1 Charakterystyka działań arteterapeutycznych w Instytucie .....

Od 2013 roku Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie funkcjonuje oddział psychiatrii sądowej o wzmocnionym stopniu zabezpieczenia dysponujący 60 miejscami- dla 15 kobiet i dla 45 mężczyzn. Oddział spełnia krajowe i międzynarodowe kryteria techniczne wzmocnionego poziomu zabezpieczenia, dysponuje pełnym monitoringiem, zabezpieczeniem pracowników ochrony, zapleczem sportowym, pracownikami terapeutycznymi. W Klinice stosowany jest pełen zakres metod leczenia chorób i zaburzeń psychicznych, w tym farmakoterapia, psychoterapia, inne formy leczenia biologicznego.

W ramach oddziału realizowane są zajęcia terapeutyczne w postaci psychoedukacji dotyczącej choroby psychicznej, treningu umiejętności społecznych, psychoterapii grupowej, grupy psychoedukacyjnej dla rodzin pacjentów, konsultacji rodzinnych, terapii uzależnień, muzykoterapii, psychorysunku, filmoterapii, treningu funkcji poznawczych, socjoterapii, różnych form terapii zajęciowej, arteterapii, zajęć sportowych, rehabilitacji, różnych form treningów behawioralnych. Liczebność pacjentów z uwagą na otwarty charakter grupy, dobrowolność leczenia oraz nie radzenie

sobie w nowych warunkach terapii (przestrzeganie abstynencji, norm i zasad obowiązujących w społeczności terapeutycznej) nie jest stała, pacjenci niejednokrotnie przerywają leczenie. Przychodzą nowi-co powoduje, że uczestnicy spotkań znajdują się na różnych etapach leczenia. Mają odmienny staż w grupie. Powyższe warunki determinują charakter spotkań z udziałem arteterapeuty: z uwagi na możliwość nieobecności pacjentów każde spotkanie jest jednorazowe według wcześniej przygotowanego scenariusza. Działania o charakterze arteterapeutycznym będące fragmentem szerszego oddziaływania terapeutycznego, są całkowicie uzależnione od potrzeb procesu terapii pacjentów w grupie. Raz w tygodniu odbywają się spotkania zespołu terapeutów Oddziału, podczas których m.in. proponowany jest temat lub problematyka, jaka winna być przedmiotem spotkania z wykorzystaniem arteterapii. Spotkania te są także okazją analizowania przebiegu odbytych zajęć, wyciągania wniosków i ewentualnego korygowania procesu terapeutycznego wobec pacjentów.

Na potrzeby Oddziału przeznaczono pomieszczenia w klinice, które z racji swej kameralności i „ciepła” sprzyjają przyjaznej i twórczej atmosferze ułatwiającej terapię pacjentów. Elementy konstrukcyjne dały możliwość stworzenia ekspozycji wytworów plastycznych, w której sukcesywnie zmieniane są ekspozowane prace. Pacjent obcując ze swoimi dziełami ma okazję na wracanie myślami do minionych spotkań, ich przebiegu, do pogłębiania omawianych treści. Uczestnikami spotkań są osoby nie zawsze uzdolnione plastycznie i zadaniem prowadzącego jest stworzenie takich warunków, w których możliwe jest użycie technik plastycznych łatwych do wykonania pozwalających jednocześnie na wykorzystanie jak największego potencjału pacjentów.

Technikami plastycznymi wykorzystywanymi w trakcie zajęć są najczęściej pastel suchy, pastel olejny, tempera, kołaż, lepienie z masy ceramicznej, tworzenie kompozycji przestrzennych i rzeźb z papieru (gazety, papier pakowy, materiały różne). Wymienione techniki wybrano z uwagi na ich możliwości i atrakcyjność, z uwagi na łatwy dostęp do materiałów i surowców, oraz możliwość realizacji zajęć w warunkach oddziałowych.

Mimo wcześniej przygotowanego scenariusza, zestawu pytań dotyczących omawianych zagadnień, niezbędnych materiałów, prowadzący jest przygotowany na modyfikacje i zmiany w scenariuszu wynikające z nieprzewidywalności procesu twórczego. Zdarza się, że trzeba na bieżąco wprowadzać zmiany i dostosowywać je do potrzeb grupy pacjentów. Arteterapeuta stara się w trakcie spotkania pełnić rolę wspierającego przewodnika, podkreślając, że nie najważniejsze są umiejętności plastyczne. Proces dochodzenia do pewnych treści, głębokie refleksje wynikające z tej drogi, obecność różnych emocji, odkrywanie nowego – to najważniejsze elementy obecne na spotkaniach. Na koniec obiekt plastyczny wieńczący wysiłek, jako dopełnienie twórczego procesu i satysfakcja autora lub grupy z efektów wspólnej pracy, nieraz spontaniczna „dziecięca” radość z możliwości tworzenia, bo „ostatni raz rysowałem jak byłem małym dzieckiem ...”.

Żadna praca powstała w czasie spotkań terapeutycznych nie podlega ocenom. Obowiązuje zasada swobodnych wypowiedzi na temat wszystkich wykonanych prac przez uczestników zajęć oraz prowadzących.

Częstotliwość spotkań grupy terapeutycznej, zadania wynikające z planu terapii, różnorodność problemów dotyczących pacjentów, wymuszają konieczność tworzenia nowych scenariuszy odpowiadających bieżącym potrzebom grupy. Inspiracji poszukuje się poprzez uczestnictwo w warsztatach, w specjalistycznej literaturze, dostosowując istniejące scenariusze do potrzeb terapii młodych pacjentów.

Reasumując, arteterapia jest wartościowym uzupełnieniem kontaktu z drugim człowiekiem. W sytuacji wielokrotnych spotkań, uczestnicy terapii, patrząc na swoje wytwory mówią o tym, że widzą zmiany oraz opowiadają jakie przełożenie ma terapia na ich codzienne funkcjonowanie.

Poniżej przedstawiono cytaty pacjentów kliniki psychiatrii sądowej:

„Przychodząc na zajęcia rozwijam się artystycznie, uspokajam nerwy, szybciej mija mi czas, poprawi mi się humor, a przede wszystkim dowartościowuje się”- Iwona, zaburzenia osobowości

„Zabija czas, nie myślę o głupotach, łatwiej nawiązać mi kontakt”- Mariusz, schizofrenia

„Przebywanie na zajęciach, dają mi relaks, wyciszenia, zdobycie nowych umiejętności i podniesienie samooceny”- Ewa, zaburzenia depresyjne.

„Wzrasta wiar w swoje możliwości, zapominanie o chorobie, pozbycie się negatywnych emocji, zmiana siebie”- Mariusz, zaburzenia osobowości, borderline.

„Uważam że są twórcze, czasem zabawne, można się cofnąć w czasie, pomagają się skupić, pomagają się skoncentrować. Są odprężające; można się wyluzować i spojrzeć na wszystko inaczej. Podobają mi się te zajęcia tym bardziej, że są w dobrym towarzystwie”.- Krzysztof, schizofrenia paranoidalna.

### **3. Zakończenie**

Arteterapia jest metodą, do której podchodzi się bez oporów. Wydaje się być „łatwiejsza” niż kontakt werbalny. Pozwala zobaczyć siebie tu i teraz. Rozładowuje napięcie, któremu nie towarzyszą lzy i silne emocje. Po wykonaniu mandali czy rysunku „Mój świat” zazwyczaj każdy chce mówić o swoich przeżyciach i doświadczeniach – patrząc na swój rysunek łatwiej dodać komentarz. Aby śledzić zmiany prace mają daty powstania. Jako terapeuta często słyszę, gdy ktoś patrząc na rysunek sprzed kilku tygodni mówi z uśmiechem: „dziś zrobiłabym/-zrobiłbym to inaczej”. Te słowa oznaczają zmianę, a po to właśnie pacjenci przebywają w klinice - aby swojemu życiu nadać nowa jakość.

### **4. Bibliografia**

- Józefowski E (2005) Praktyka sztuki jako terapia – kilka uwag edukatora sztuki, [w:] Metody i formy terapii sztuką, red. L. Kataryńczuk-Mania, Uniwersytet Zielonogórski, Zielona Góra.
- Józefowski F, Florczykiewicz J (2012) Arteterapia jako praktyka oddziaływań artystycznych i terapeutycznych, Wyd. UAM, Poznań-Kalisz.
- Konieczna E (2004) Arteterapia w teorii i praktyce, Oficyna Wydawnicza Impuls.
- Łukjaniuk J (2005) Obraz siebie w holistycznym modelu rehabilitacji młodzieży uzależnionej, Szkoła Specjalna, nr 3(230)
- Maclean N, Egli T, Łazuga-Koczurowska J (2007) Młodzież i narkotyki. Terapia i rehabilitacja, Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii, Warszawa,
- Matyja A (2005) Metody i techniki stosowane w socjoterapii, Opieka. Wychowanie, Terapia, nr 3-4.
- S. Masgutow (1997) Psychoterapia przez sztukę, Forum Psychologiczne, Tom II, Numer 1, s. 69
- Szulc W (2006) Historia Arteterapeutyki, Edukacja i Dialog, nr 8.
- Żuraw H (2001) Rewalidacyjne funkcje udziału w kulturze, w: Dryżałowska G. Paradygmaty i przeobrażenia pedagogiki specjalnej, Wyd. Akademickie Żak, Warszawa

## **11. Degradacja kompozytów stomatologicznych i jej konsekwencje**

Degradation of dental composites and its consequences

Łysik Dawid

Katedra Inżynierii Materiałowej i Produkcji, Wydział Mechaniczny, Politechnika Białostocka  
Opiekun naukowy: Jan R. Dąbrowski

Łysik Dawid: lysik.dawid@gmail.com

Słowa kluczowe: próchnica wtórna, biodegradacja, biofilm.

### **Streszczenie**

Kompozyty znalazły zastosowanie w wielu dziedzinach techniki i medycyny. W stomatologii wyparły one inne materiały na uzupełnienia zębowe, głównie ze względu na swoje właściwości estetyczne i wytrzymałościowe. Istnieją jednak doniesienia, że bardziej niż inne materiały sprzyjają one powstawaniu próchnicy wtórnej. Rola samego materiału w procesach próchnicotwórczych nie jest do końca poznana, wiadomo jednak, że jest to problem wielowymiarowy. Przedstawiona praca ma charakter przeglądowy i skupia się na danych dotyczących przyczyn powstawania próchnicy wtórnej, w szczególności degradacji materiału i jego oddziaływaniu z powstającą płytką nazębną.

### **1. Wstęp**

W ostatnich latach kompozyty stały się najczęściej stosowanymi materiałami uzupełnień zębowych. Stopniowo zastąpiły one amalgamaty, które od ponad 100 lat były standardowymi materiałami uzupełniającymi. Mimo wielu swoich zalet, amalgamaty musiały ustąpić nowocześniejszym materiałom, ze względu na negatywne skutki dla zdrowia z powodu uwalniania rtęci oraz braku walorów estetycznych. Największym atutem kompozytów jest możliwość dopasowania ich kolorytu do uzębienia pacjenta. Warto też podkreślić łatwość ich użycia oraz minimalnie inwazyjną technikę przygotowania. Dzięki zdolnościom do wiązania z tkankami zęba, dobrym właściwościom mechanicznym i niskim kosztem, zastosowanie kompozytów rozszerzyło się na wiele różnych sytuacji klinicznych, z których część można było wcześniej leczyć wyłącznie za pomocą protezy pośredniej. Wykorzystanie tych wszechstronnych materiałów wciąż rośnie.

Istnieją jednak badania które dowiodły, iż czas użytkowania i wskaźnik niepowodzenia w przypadku kompozytów jest mniej korzystny niż amalgamatów. Jedną z głównych przyczyn tego stanu rzeczy była wtórna lub nawracająca próchnica. Badania te są przedmiotem naukowej debaty, ponieważ kompozyty uzyskały kliniczną akceptację w środowisku stomatologicznym. Próchnica wtórna jest problemem poważnym, ponieważ zawsze powoduje dalszą utratę struktury zęba i może osłabić pozostały ząb. Rozległe wtórne zmiany próchnicowe i powtarzane działania naprawcze mogą ostatecznie doprowadzić do przedwczesnej utraty zęba (Nedeljkovic i in. 2015).

Histologicznie próchnica wtórna nie różni się od próchnicy pierwotnej. Jest to proces zarówno demineralizacji, jak i enzymatycznej i bakteryjnej degradacji szkliwa i zębiny. Uszkodzenia powstałe na skutek próchnicy wtórnej dzieli się na dwa rodzaje - te rozwijające się od zewnętrznej powierzchni zęba obok granicy odbudowy, oraz te rozwijające się między powierzchnią uzupełnienia a ścianą zęba (Hals i Nernaes 1971). W rozległych zmianach, oba te rodzaje nakładają się i są trudne do rozróżnienia. Istnieją jednak przesłanki do oceny histologicznej etiologii zaistniałej próchnicy.

Próchnica wtórna, podobnie jak pierwotna, jest chorobą zakaźną pochodzenia bakteryjnego. Warto jednak zauważyć, że proces demineralizacji jest końcowym wynikiem działania wielu czynników. Obecność materiału wypełniającego ubytek stanowi dodatkowy zespół czynników, komplikując tym samym analizę zachodzących w jamie ustnej procesów. Dzieje się tak dlatego, iż atak bakterii próchnicowych nie zachodzi jedynie na powierzchni zębów, ale również na granicy fazowej ząb-odbudowa. Materiał odbudowy może degradować, oddziaływać powierzchniowo

z czynnikami próchnicotwórczymi i ostatecznie stanowić dodatkowy wyznacznik w badaniach próchnicy wtórnej.

## **2. Przegląd literatury**

### **2.1 Kompozyty stomatologiczne**

Kompozyty w ogólnym znaczeniu to materiały zawierające dwa lub więcej składowych czynników lub faz, oczywiście rozpatrywanych w skali znacznie większej niż budowa atomu. W stomatologii istnieją terminy „żywica kompozytowa” oraz bardziej prawidłowy „polimerowa matryca kompozytowa” i odnoszą się one do wzmocnionego polimeru wykorzystywanego do obudowy szkliwa i zębiny. Właściwy termin dla kompozytu zawierającego cząstki wypełniaczy wskazuje „polimerowa matryca kompozytowa wzmocniona cząstkami”. Kompozyty te składają się z organicznej macierzy polimerowej, cząstek wypełniacza nieorganicznego, czynnika łączącego oraz systemu inicjator-akcelerator. W większości przypadków organiczną macierz polimerową stanowią aromatyczne lub uretanowe oligomery dimetakrylanów. Wśród nieorganicznych cząstek wzmacniających można wyróżnić drobne cząstki tlenku krzemu, koloidalną krzemionkę, nanoklastery cyrkonowo-krzemowe lub nanocząstki krzemowe. Do nieorganicznych cząstek zwykle dodawany jest czynnik spajający, najczęściej silan, który zawiera grupy funkcyjne wchodzące w reakcję z nieorganicznym wypełniaczem oraz grupy organiczne reagujące w procesie polimeryzacji z cząstkami oligomeru. Oprócz tych trzech czynników kompozyty zawierają także aktywowane chemicznie lub pod wpływem światła akceleratorzy i inicjatory.

### **2.2 Próchnica wtórna i nieszczelności granicy fazowej zęb-kompozyt**

Głównym powodem powstawania próchnicy wtórnej jest akumulacja bakterii na powierzchniach jamy ustnej. W procesie tworzenia się płytki nazębnej na stałym podłożu, w tym zębach i materiałach odbudowujących, bardzo istotnym procesem jest początkowa adhezja bakterii, tzw. wczesnych kolonizatorów. Oczywisty jest fakt, że kompozyty na bazie żywic mają inne właściwości powierzchni niż zęby. Ze względu na te specyficzne właściwości na materiałach kompozytowych obserwuje się znacznie więcej i morfologicznie różnych drobnoustrojów we wczesnych stadiach niż na powierzchni zębów. Istnieją doniesienia, że niektóre składniki monomerowe stymulują wzrost niektórych bakterii kariogennych. Badania porównujące skład płytki nazębnej wokół różnych materiałów odbudowujących wykazały większą liczbę bakterii, w szczególności paciorkowców, wokół kompozytów, w porównaniu do amalgamatów i glass-jonomerów. Wyniki te wskazują, że kompozyty prowadzą do pewnych zmian w biofilmie, sprzyjając rozwojowi bardziej kariogennych bakterii. W związku z tym wczesna płytka powstająca na materiałach kompozytowych może zawierać inne ilości i inny skład bakterii w porównaniu do powierzchni zębów (Nedeljkovic i in. 2015).

Obecność mikroszczelin na granicy kompozyt-zęb oraz obecność bakterii w tych obszarach, ich metabolitów i innych związków z płynów znajdujących się w jamie ustnej od dawna jest uważana za przyczynę rozwoju próchnicy wtórnej między powierzchnią uzupełnienia a ścianą zęba (Kidd 1977). W literaturze (Mjor i Toffenetti 2000) nie ma jednak zgodnej opinii co do roli mikronieszczelności w rozwoju próchnicy obok kompozytów. Większość danych literaturowych sugeruje, że nieszczelności na granicy uzupełnienia są przyczyną wtórnej próchnicy obok kompozytu, w opozycji do tego istnieje opinia, że obecność mikroprzecieków w interfejsie odbudowy zębów może być zupełnie nieistotna dla rozwoju wtórnej próchnicy i że wtórna próchnica jest "pierwotną próchnicą na granicy wypełnienia" napędzaną przez aktywność biofilmu na powierzchni zęba. Niemniej jednak istnieją pewne dowody z badań *in vitro* i *in vivo*, że obecność szczeliny może skutkować próchnicą wtórną. Ponadto uważa się, że rozmiar i kształt szczeliny koreluje z rozmiarami powstającego ubytku obok kompozytu. Pomimo niektórych przeciwnych głosów, podkreśla się znaczenie dobrego uszczelnienia dla dłuższego czasu życia kompozytu w jamie ustnej.

Jedną z nieodłącznych wad kompozytów, które mają ogromny wpływ na ich zdolności uszczelniające, jest skurcz objętościowy podczas polimeryzacji. Skurcz ten wynosi od 1,5 do 5%. Zjawisko to jest konsekwencją zmniejszenia odległości międzycząsteczkowych poprzez tworzenie pojedynczych wiązań kowalencyjnych między monomerami podczas tworzenia sieci polimerowej

(Ferracane 2005). Zmiana objętości może znacząco wpłynąć na adaptację uzupełnienia do jamy zębowej, co prowadzi do powstawania miejscowych szczelin, a co za tym idzie mikroprzecieków. Naprężenia generowane podczas skurczu mogą zmniejszać siłę wiązania do ściany zębowej, w przypadkach, gdy powstające siły przekraczają siły adhezji, możliwe jest powstawanie mikronieszczelności. Wciąż jednak nie jest jasne, czy luki te mogą przekraczać klinicznie istotną szerokość około 60  $\mu\text{m}$  i sprawić, że odbudowany ząb stanie się bardziej podatny na próchnicę wtórną. Czynniki, które wpływają na rozwój naprężeń skurczowych w uzupełnieniach kompozytowych są różne i zostały szczegółowo opisane w literaturze (Braga i in. 2005).

### 2.3 Biodegradacja kompozytów stomatologicznych

W sytuacjach gdy nawet uzyska się zadowalające początkowe uszczelnienie ubytku kompozytem, granica fazowa kompozyt-ząb może ulec biodegradacji (Hashimoto i in. 2000). Biodegradacja materiałów kompozytowych obejmuje degradację hydrolityczną i enzymatyczną. Rozpad hydrolityczny jest związany z absorpcją wody przez sieć polimerową, która może powodować pęcznienie, zmiękczenie, plastyfikację i pękanie łańcuchów w sieci polimerowej w wyniku hydrolizy grup polarnych, takich jak etery, uretany, grupy hydroksylowe oraz szczególnie podatne na hydrolizę grupy estrowe (Ferracane 2006). Degradacja enzymatyczna może obejmować działanie enzymów zewnętrznych (śliny i bakterii) oraz wewnętrznych (zębiny).

Wśród enzymów ślinowych największe znaczenie pod tym względem ma estraza cholesterolowa (CE) oraz pseudocholinesteraza (PCE). Enzymy te są zdolne do degradacji monomerów żywicznych/polimerów i mają wpływ na topografię powierzchni kompozytów. Ich aktywność jest zależna od stężenia i selektywna, przy czym estraza cholesterolowa ma większe powinowactwo do Bis-GMA, a pseudocholinoestraza do TEGDMA, chociaż oba działają synergistycznie (Finer i in. 2004). Oba również wykazują aktywność synergistyczną ze śliną. CE i PCE, mogą prowadzić do degradacji żywic opartych na Bis-GMA wystarczająco mocno aby umożliwić wnikanie bakterii do szczeliny między zębem a wypełnieniem. Bakterie z płytki nazębnej, na przykład *Streptococcus mutans*, mogą również uczestniczyć w degradacji żywic (Bourbia i in. 2013).

Nie tylko degradacja żywicy, ale także degradacja eksponowanych włókienek kolagenowych i demineralizacja zębiny, przyczyniają się do zakłócenia integralności zęba z uzupełnieniem. W związku z tym należy zwrócić szczególną uwagę na nanopenetrację - zjawisko nieszczelności bez obecności mikroszczelin. Występuje ono w warstwie hybrydowej i może zachodzić niezależnie od mikroprzecieków. Taka nanonieszczelność wykazuje dużą zmienność regionalną i zwykle powstaje w wyniku niepełnej penetracji żywicy o niskiej lepkości do porowatości zębiny utworzonej przez wytrawianie kwasem. W ten sposób porowatości o wielkościach nanometrowych pozostawia się nieuszczelnione i włókienka kolagenu odsłonięte przez trawienie nie są w pełni zaimpregnowane. Pory te są tak małe, że pozwalają tylko na przejście wody i niektórych małych cząsteczek do warstwy hybrydowej. Niemniej może to wystarczyć, ponieważ eksponowane włókna są również podatne na degradację hydrolityczną. Co więcej, ta degradacja może być katalizowana przez pochodzące od komórek gospodarza enzymy, metaloproteinazy macierzy (MMP) i katepsyny, które mogą być obecne lokalnie w zębiny i aktywowane w kwaśnych warunkach wytworzonych przez kwasy bakteryjne, a nawet przez kwasowe właściwości związków adhezyjnych (Pashley i in. 2004).

Biodegradacja uzupełnień kompozytowych zależy w dużej mierze od składu chemicznego materiału, ale także od pewnych czynników związanych z pacjentem, takich jak profil enzymatyczny śliny oraz obecność i aktywność płytki nazębnej.

### 2.4 Wpływ naprężeń mechanicznych i termicznych na degradację kompozytów

Innym istotnym czynnikiem wpływającym na degradację granicy ząb-kompozyt są naprężenia mechaniczne. Powstają one podczas żucia, ale również podczas czynności parafunkcyjnych, takich jak bruksizm, i wysoce negatywnie wpływają na adhezję kompozytów do powierzchni zęba. Szczególnie podatne są obszary w okolicy dziąseł, ponieważ siły zgryzu mają tendencję do koncentrowania się w okolicy szyjki zęba. Cyklicznie powtarzające się naprężenia prowadzą do zmęczenia, lub osłabienia powierzchni granicznej. Po przekroczeniu naprężeń granicznych, dochodzi do powstania mikroprzecieków (Francisconi i in. 2004).

Oprócz naprężeń mechanicznych powstających przez siły zgryzowe, na granicy wypełnienie-ząb powstają naprężenia termiczne generowane przez wewnątrzustne zmiany temperatury. Dzieje się tak dlatego, ponieważ kompozyty i kleje mają wyższy współczynnik rozszerzalności cieplnej niż twarde tkanki zęba (Gale i Darvell 1999). Oprócz tworzenia się szczelin na granicy faz mogą doprowadzić one do zjawiska perkolacji. Cyklicznie pojawiające się naprężenia mogą powodować przepływ płynów ustrojowych do i ze szczeliny. W ten sposób produkty demineralizacji są aktywnie usuwane ze szczeliny, umożliwiając szybsze rozwijanie się zmian próchnicowych (Kuper i in. 2013).

### 2.5 Właściwości powierzchniowe a próchnica wtórna

Badania wykazały, że kompozyty gromadzą więcej płytki bakteryjnej na powierzchni w porównaniu z innymi materiałami odbudowującymi i nienaruszonym szkliwem. Odkrycie to doprowadziło do hipotezy, że podatność kompozytów na próchnicę wtórną należy przypisać ich szczególnemu powinowactwu bakteryjnemu. Mechanizmy związane z przyleganiem bakterii są raczej złożone i wydają się być oparte na początkowo słabych oddziaływaniach fizykochemicznych między bakteriami a materiałem, takich jak siły van der Waalsa i elektrostatyczne, a następnie silniejsze wiązania poprzez swoiste wiązanie się adhezyn bakteryjnych z komplementarnymi receptorami w błonce nabytej. W związku z tym procesy adhezji wydają się być wysoce specyficzne w zależności od szczepu i materiału (Nedeljkovic i in. 2015).

Największy wpływ na przyczepność bakterii do powierzchni kompozytów jest jej chropowatość. Badania z użyciem różnych materiałów kompozytowych o różnej chropowatości wykazały wysoką korelację parametru Ra ze zwiększeniem adhezji drobnoustrojów (najczęściej *S. mutans*). Uważa się, że próg po przekroczeniu którego przyczepność biofilmu jest niższa wynosi 0,2  $\mu\text{m}$ . Niektóre techniki polerowania mogą zmniejszyć adhezję bakterii poprzez zmniejszenie chropowatości, ale efekt ten zależy w dużej mierze od rodzaju materiału kompozytowego. Bakterie w formie biofilmu są w stanie zmienić topografię powierzchni kompozytów, co czyni powierzchnię mniej gładką i bardziej podatną na adhezję mikroorganizmów (Nedeljkovic i in. 2015).

Inną cechą powierzchni związaną z adhezją bakterii jest jej wolna energia lub hydrofobowość. Sugeruje się, że zwiększona ilość energii na powierzchni ułatwia tworzenie biofilmu. Tak więc materiały o właściwościach hydrofobowych powinny gromadzić mniej płytki nazębnej. Oprócz tego sam skład powierzchni kompozytu wydaje się mieć wpływ na adhezję biofilmu. Badania za pomocą skaningowej mikroskopii elektronowej wykazały, że *S. oralis* przylega do kompozytowych cząstek wypełniacza za pomocą fimbrii, co sugeruje, że cząstki wypełniacza mogą odgrywać ważną rolę w przyleganiu bakterii do powierzchni kompozytowej. Oprócz wypełniaczy chemia kompozytów żywicznych jest również ważnym wyznacznikiem adhezji biofilmu. Potrzeba jednak więcej badań, aby rozwickłać te mechanizmy (Nedeljkovic i in. 2015).

Tworząca się na powierzchni kompozytu błonka nabyta także odgrywa istotną rolę w przyczepności biofilmu. Jej skład chemiczny określa ilość i skład wczesnych kolonizatorów na powierzchni. Sam skład błonki zależy od materiału na którym się tworzy. Większość badań (istnieją badania, z których wnioski są całkowicie przeciwne) sugeruje, że obecność błonki zmniejsza adhezję bakterii do zębów i materiałów odbudowujących. Powłoka ta zmniejsza różnicę w przyczepności drobnoustrojów do różnych materiałów i modyfikuje pewne właściwości czystego materiału, takie jak energia i ładunek powierzchniowy (Siqueira i in. 2012).

Niezwiązane monomery mogą desorbować z powierzchni materiału i wywoływać potencjalne skutki toksykologiczne. Dzieje się tak dlatego, iż polimeryzacja żywicy kompozytowej nigdy nie jest całkowicie skończona, ponieważ propagacja opartej na rodnikach reakcji sieciowania zmniejsza mobilność monomerów w tym samym czasie. Uwalnianie tych związków z powierzchni kompozytu może również wpływać na tak zwane fizjologiczne przesunięcia we wspólnocie mikroorganizmów. Drobnoustroje wykazują współzależność metaboliczną przez specyficzny system komunikacji, który pozwala na współistnienie wielu gatunków i utrzymanie homeostazy biofilmu. Wysunięto hipotezę, że podobnie jak dieta bogata w cukry sprzyja rozwojowi bakterii próchnicotwórczych poprzez modulowanie ekspresji czynników wirulencji, tak uwolnione składniki kompozytów mogą prowadzić do podobnych przesunięć (Nedeljkovic i in. 2015). Kawai i wsp.



(Kawai i in. 1988) byli pierwszymi, którzy odkryli, że eluaty dwóch komercyjnych kompozytów powszechnie stosowanych monomerów metakrylanowych, takich jak dimetakrylan glikolu dietylenowego czy uretanodimetakrylan, mogą stymulować wytwarzanie szkodliwych substancji chemicznych przez bakterie *S. mutans*. To odkrycie wywołało szereg badań na ten temat. Kilka lat później Hansel i wsp. (Hansel 1998) wykazali, że eluaty innych handlowych kompozytów stymulują wzrost dwóch bakterii próchnicotwórczych - *S. sobrinus* i *L. acidophilus*.

Nie tylko monomery, ale również produkty biodegradacji mogą powodować wzrost bakterii w biofilmie oraz modulować ich funkcje. Związki takie jak kwas metakrylowy (MA), czy glikol trietylenowy mogą modyfikować wzrost zarówno planktonu jak i biofilmu *S. mutans* i *S. salivarius* w sposób zależny od stężenia i pH. Istotną kwestią, którą należy poruszyć, jest to, w jaki sposób stężenia związków stosowane w badaniach korelują ze stężeniami, jakie te związki mogłyby osiągnąć w jamie ustnej, lub dokładniej w płytce nazębnej, gdzie wywierają działanie biologiczne. Co prawda dotychczas nie ma doniesień o taich badaniach *in vivo*, ale istnieje szereg badań laboratoryjnych przeprowadzonych w celu zmierzenia ilości różnych składników kompozytów uwalnianych w różnych rozpuszczalnikach przy użyciu różnych metod. Stężenia te są zazwyczaj znacznie niższe niż te stosowane w badaniach *in vitro*. Ponadto ze względu na stały przepływ śliny, spożycie pokarmu i działanie składników śliny, w tym enzymów, sugeruje, że w rzeczywistości te stężenia mogą być dużo niższe. Z drugiej jednak strony, w pewnych miejscach jamy ustnej stężenia *in vivo* mogą być nawet wyższe niż w przypadku *in vitro*, ponieważ mogą one akumulować pod płytką nazębną, która działa jak bariera dyfuzyjna (Van Landuyt i in. 2011).

### 3. Podsumowanie

Wprowadzenie materiału kompozytowego do jamy ustnej, który ma wiele zalet takich jak wysoka estetyka i łatwość obsługi klinicznej wiąże się ze zmianami w jamie ustnej, czasem prowadzącymi do próchnicy wtórnej. Kluczowe znaczenie w procesach próchnicotwórczych ma nieszczelność granicy kompozyt-ząb, która jest spowodowana degradacją kompozytu oraz

występowaniem w jamie ustnej znacznych naprężeń mechanicznych i termicznych. Degradacja kompozytów w jamie ustnej może być powodowana przez wiele czynników, takich jak niepełna polimeryzacja, hydroliza czy działanie enzymów pochodzących ze śliny, drobnoustrojów i zębiny. Uwalniające się związki mogą oddziaływać z materiałem biologicznym i potęgować działanie mikroorganizmów, tym samym wywołując próchnicę wtórną. Ponadto specyficzne właściwości powierzchni są przyczyną akumulacji płytki nazębnej, która zmienia topografię i sprzyja dalszej adhezji drobnoustrojów. Materiał kompozytowy staje się więc dodatkowym wyznacznikiem w procesach próchnicotwórczych, jednak mnogość zjawisk sprawia, że jego rola nadal pozostaje nie do końca wyjaśniona.

### 4. Literatura

- Bourbia M, Ma D, Cvitkovitch DG (2013) Cariogenic bacteria degrade dental resin composites and adhesives. *Journal of Dental Research* 92:989–94.
- Braga RR, Ballester RY, Ferracane JL (2005) Factors involved in the development of polymerization shrinkage stress in resin-composites: a systematic review. *Dental Materials* 21:962–70.
- Ferracane JL (2005) Developing a more complete understanding of stresses produced in dental composites during polymerization. *Dental Materials* 21:36–42.
- Ferracane JL (2006) Hygroscopic and hydrolytic effects in dental polymer networks. *Dental Materials* 22:211–22.
- Finer Y, Jaffer F, Santerre JP. (2004) Mutual influence of cholesterol esterase and pseudocholinesterase on the biodegradation of dental composites. *Biomaterials* 25:1787–93.
- Francisconi LF, Graeff MS, Martins L et al. (2009) The effects of occlusal loading on the margins of cervical restorations. *Journal of American Dental Association* 140:1275–82.
- Gale MS, Darvell BW (1999) Thermal cycling procedures for laboratory testing of dental restorations. *Journal of Dental Research* 78:89–99.

- Hals E, Nernaes A (1971) Histopathology of in vitro caries developing around silver amalgam fillings. *Caries Research* 5:58–77.
- Hansel C, Leyhausen G, Mai UE (1998) Effects of various resin composite (co)monomers and extracts on two caries-associated micro-organisms in vitro. *Journal of Dental Research* 77:60–7.
- Hashimoto M, Ohno H, Kaga M et al. (2000) In vivo degradation of resin–dentin bonds in humans over 1 to 3 years. *Journal of Dental Research* 79:1385–91.
- Kawai K, Torii M, Tuschitani Y (1988) Effect of resin component on the growth of *Streptococcus mutans*. *Journal of Osaka University Dental School* 28:161–70.
- Kidd EA (1977) The histopathology of artificial lesions created in vitro in relation to unfilled and filled cavities. *Caries Research* 11:173–7.
- Kuper NK, Opdam NJ, Bronkhorst EM et al. (2013) Hydrodynamic flow through loading and in vitro secondary caries development. *Journal of Dental Research* 92:383–7.
- Mjor IA, Toffenetti F (2000) Secondary caries: a literature review with case reports. *Quintessence International* 31:165–79.
- Nedeljkovic I, Teughels W, De Munck J et al. (2015) Is secondary caries with composites a material-based problem? *Dental Materials*
- Pashley DH, Tay FR, Yiu C et al. (2004) Collagen degradation by host-derived enzymes during aging. *Journal of Dental Research* 83:216–21.
- Siqueira WL, Custodio W, McDonald EE (2012) New insights into the composition and functions of the acquired enamel pellicle. *Journal of Dental Research* 91:1110–8.
- Van Landuyt KL, Nawrot T, Gebelens B et al. (2011) How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dental Materials* 27:723–47.

## 12. Zastosowania polikaprolaktonu w medycynie

Applications of polycaprolactone in medicine

Łysik Dawid

Katedra Inżynierii Materiałowej i Produkcji, Wydział Mechaniczny, Politechnika Białostocka  
Opiekun naukowy: Jan R. Dąbrowski

Łysik Dawid: lysik.dawid@gmail.com

Słowa kluczowe: biopolimer, biodegradacja, inżynieria tkankowa.

### Streszczenie

Wzrost popularności polimerów resorbowalnych w latach 70. i 80. w obszarze biomateriałów i nośników leków spowodował, że polikaprolakton (PCL), po dziesiątkach lat od zapomnienia, znów stał się obiektem zainteresowań badaczy. Jego relatywnie długi czas rozkładu wynoszący do 3-4 lat, wysoka biokompatybilność i pełna bioresorbowalność sprawiły, że PCL jest jednym z głównych materiałów wykorzystywanych w inżynierii tkankowej. Niniejszy przegląd literatury stanowi zbiór informacji o właściwościach i zastosowaniach PCL w medycynie.

### 1. Wstęp

Polikaprolakton (PCL) jest hydrofobowym, alifatycznym poliestrem złożonym z powtarzalnych jednostek heksanowych. Jest to polimer półkryształiczny, którego stopień kryształiczności wynosi do 69%. Komórka elementarna jest rombowa, stałe sieciowe a, b i c wynoszą odpowiednio 7.496, 4.974 i 17.297 angstromów. Średnia masa cząsteczkowa PCL waha się od 530 do 630 000 g/mol, gęstość wynosi od 1.071 do 1.200 g/cm<sup>3</sup>. Właściwości fizyczne, termiczne i mechaniczne polikaprolaktonu silnie zależą od masy cząsteczkowej i stopnia kryształiczności. Temperatura zeszklenia znajduje się w przedziale od -65 do -60°C, temperatura topnienia jest niska i wynosi między 56 i 65°C, natomiast temperatura rozkładu to około 350°C. Wytrzymałość na rozciąganie, w zależności od źródła, wynosi od 4 do 785 MPa, wartość modułu Younga znajduje się w przedziale od 0.21 do 0.44 GPa. W temperaturze pokojowej polikaprolakton jest dobrze rozpuszczalny w chloroformie, benzenie, toluenie, dichlorometanie, tetrachloru węgla, cykloheksanie oraz 2-nitropropanie. Słabo rozpuszcza się natomiast w acetonie, 2-butanonie, dimetyloformamidzie i acetonitrylu. PCL nie rozpuszcza się w alkoholach, eterze naftowym i wodzie. Polikaprolakton wykazuje rzadką właściwość mieszania się z wieloma polimerami, takimi jak polichlorek winylu, poli(akrylonitryl-co-butadien-co-styren), poli(styren-co-akrylonitryl), poli(bisfenol-A) oraz poliwęglanami i nitrocelulozą (Labet i Thielemans 2009).

Polikaprolakton po raz pierwszy został zsyntetyzowany już w latach 30. XX wieku (Van Natta i in. 1934). W przemyśle monomery kaprolaktonu produkowane są w procesie utleniania cykloheksanu przez kwas nadoctowy. ε-kaprolakton może być również produktem reakcji utleniania cykloheksanolu do kwasu adypinowego przez różnego rodzaju mikroorganizmy, np. gatunku *Acinetobacter*. Polimeryzacja PCL zachodzi dwoma metodami – poprzez kondensację kwasu 6-hydroksyheksanowego lub poprzez ROP (ang. *ring-opening polymerisation*) (Labet i Thielemans 2009).

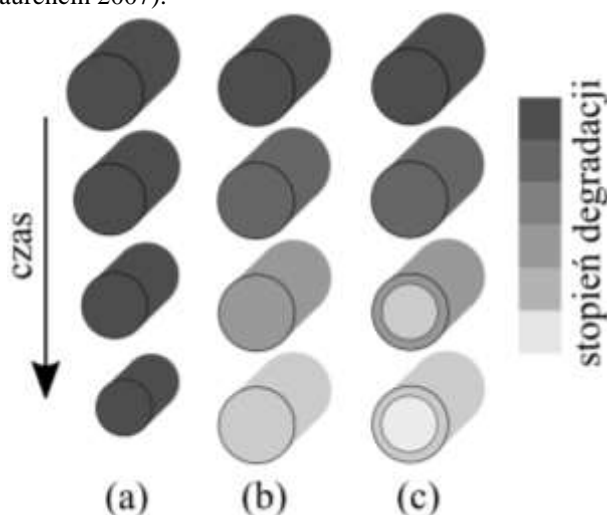
W latach 70. i 80. wraz z rozwojem inżynierii biomedycznej PCL stał się bardzo popularny. Zawdzięczał to między innymi możliwości kontrolowanej degradacji przez mikroorganizmy oraz łatwym łączeniem z innymi polimerami. Odpowiednie modyfikacje sprawiły, że PCL mógł być bardziej hydrofilowy, lepki i biokompatybilny niż inne biopolimery. Degradował jednak wolniej co w pewnych zastosowaniach stanowiło zaletę (takich jak degradowalne płytki i wkręty dokostne), nie mógł jednak być stosowany jako zamiennik dla stopów metali ze względu na niskie właściwości mechaniczne. Początkowa popularność PCL jako nośnika leków została przysłonięta innymi resorbowalnymi polimerami jak polilaktydy i poliglikolidy, których matryce były zdolne do uwalniania umieszczonych wewnątrz substancji przez dni i tygodnie, po czym w pełni resorbowały

po 2-4 miesiącach. Odrodzenie zainteresowania PCL wróciło wraz z rozwojem inżynierii tkankowej w latach 90. Wynikało to z lepszych właściwości reologicznych, takich jak lepkość sprężystość, w porównaniu do innych resorbowalnych odpowiedników, co czyni go łatwiejszym do przetwarzania i zastosowania w skafoldach (Woodruff i Hitmacher 2010).

## 2. Przegląd literatury

### 2.1 Biodegradacja PCL

Materiały ulegające biodegradacji nie koniecznie muszą być bioresorbowalne, co oznacza, że po rozpadzie (związanym z mikroorganizmami i enzymami) nie zawsze są usuwane z organizmu. Bioresorbowalność jest koncepcją, która zakłada całkowitą degradację obcego materiału i usunięcie z ciała pozostałych po nim produktów ubocznych degradacji bez pozostałości negatywnych skutków ubocznych. PCL jest polimerem degradowalnym, którego czas rozkładu waha się od kilku miesięcy do kilku lat, w zależności od warunków, masy cząsteczkowej i stopnia krystaliczności. PCL ulega biodegradacji przez mikroorganizmy, ale nie dzieje się to w organizmie ludzkim, z powodu braku odpowiednich mikroorganizmów/enzymów. Nie oznacza to jednak, że materiał ten nie jest bioresorbowalny (tzn. ulegający rozkładowi, którego produkty są wchłaniane przez dany organizm) (Vert i in. 1992; Nair i Laurencin 2007).



**Rys. 1.** Tryby degradacji PCL: a) degradacja powierzchniowa, b) degradacja objętościowa, c) degradacja objętościowa z autokatalizą (Woodruff i Hitmacher 2010).

Degradacja ma charakter hydrolityczny i może przebiegać powierzchniowo lub w całej objętości - w zależności od zachodzących zjawisk dyfuzyjnych (Rys. 1). W sytuacji gdy szybkość hydrolitycznego rozszczepiania łańcuchów i wydzielania oligomerów oraz monomerów do otoczenia jest większa od szybkości wnikania wody do masy polimeru - zachodzi degradacja powierzchniowa. Faza amorficzna ulega rozkładowi jako pierwsza, co skutkuje wzrostem stopnia krystaliczności na powierzchni, natomiast masa cząsteczkowa pozostaje stała. Następnie dochodzi do rozszczepiania wiązań estrowych co prowadzi do ubytku masy. Zarówno stopień krystaliczności jak i masa cząsteczkowa wewnątrz polimeru nie zmienia się. Nie zachodzi również autokataliza reakcji hydrolitycznej, a sama reakcja jest przewidywalna. W sytuacji gdy woda przenika całą masę polimeru, powodując hydrolizę całej matrycy polimerowej - zachodzi degradacja objętościowa. W całej objętości polimeru dochodzi do cięcia łańcuchów i spadku masy cząsteczkowej. Jeżeli cząstki wody będą dyfundować do masy polimeru oraz będzie zachodziła dyfuzja uwalnianych oligomerów i monomerów, degradacja będzie zachodziła stopniowo. W sytuacji gdy równowaga ta zostanie zachwiana, mechanizm degradacji wywoła wewnętrzną autokatalizę. Kwaśne produkty reakcji nie będą mogły swobodnie przechodzić do otoczenia i będą wywoływały kwaśny gradient.

W konsekwencji wewnątrz masy polimeru będzie niższa masa cząsteczkowa niż na zewnątrz. Kiedy wewnętrzne oligomery i kwaśne produkty będą wystarczająco małe, ich dyfuzja przez warstwę zewnętrzną będzie zachodziła bardzo szybko prowadząc do reakcji zapalnych *in vivo*.

W ciele ludzkim polikaprolakton ulega dwustopniowej degradacji. W pierwszym etapie dochodzi do nieenzymatycznego cięcia grup estrowych, w drugim, gdy krystaliczność jest wysoka, a masa cząsteczkowa niewielka (poniżej 3000 g/mol), polimer ulega degradacji wewnątrzkomórkowej, co świadczy o jego bioresorbowalności. Szybkość pierwszego etapu degradacji w ciele człowieka jest porównywalna z szybkością hydrolizy *in vitro* w temperaturze 40°C. Badania zarówno *in vitro* jak i *in vivo* rozkładu masy cząsteczkowej skafoldów z PCL nie wykazały wewnętrznej katalizy polimeru. Badania charakterystyki degradacji makrocząsteczek PCL wykazały brak wpływu kształtu próbki na szybkość hydrolizy, co świadczy, że proces ten jest zdominowany przez reakcje homogeniczne. Homopolimery PCL całkowicie hydrolizują w czasie 2-4 lat od czasu zaimplantowania, w zależności od wyjściowej masy cząsteczkowej wszczepu (Woodruff i Hitmacher 2010). Szybkość hydrolizy może być jednak zmieniona przez kopolimeryzację z innymi laktonami, glikolidami i laktydami (Huang i in. 2006). Mechanizm degradacji *in vivo* PCL, PLA i ich kopolimerów jest zbliżony. Szybkość degradacji, w jednakowych warunkach, kopolimerów jest wyższa niż homopolimerów. Szybkość degradacji kopolimerów blokowych PCL/PLA jest pośrednia w stosunku do homopolimerów i zwiększa się wraz z zawartością PLA. Kinetyka degradacji w dużej mierze zależy od masy cząsteczkowej polimerów (Woodruff i Hitmacher 2010). Badania degradacji proszków PCL o małej masie cząsteczkowej (poniżej 3000 g/mol) wykazały całkowitą degradację i wchłonięcie przez fagosomy makrofagów i duże komórki w czasie 13 dni. Produkty hydrolizy tworzą kwas 6-hydroksylokapronowy i acetylo koenzym A, które wchodzą w cykl kwasu cytrynowego i są eliminowane z organizmu. Wielomiesięczne obserwacje rozkładu PCL u szczurów (Sun i in. 2006) wykazały brak zmian kształtu kapsulek o wyjściowej masie cząsteczkowej 66 000 g/mol po czasie 24 miesięcy i ich rozpad na mniejsze kawałki (o masie cząsteczkowej około 8 000 g/mol) po czasie 30 miesięcy. Masa cząsteczkowa liniowa malała w czasie. Ślady znakowanego trytem PCL o masie poniżej 3000 g/mol wszczepionego podskórnio u szczurów znaleziono w osoczu już po 15 dniach. 92% znacznika znaleziono w kale i moczu w czasie 135 dni po implantacji, przy czym radioaktywność w narządach po tym czasie była bliska poziomowi tła, co wskazuje na brak kumulacji PCL w narządach i jego całkowitym wydalaniu (Lam 2008).

### 2.2 Biokompatybilność PCL

Oryginalnie biokompatybilność oznacza zdolność materiału do działania w konkretnym zastosowaniu bez negatywnej odpowiedzi komórek gospodarza. Biokompatybilność *in vitro*, lub cytotoksyczność ocenia się za pomocą systemów hodowli komórkowej. Biokompatybilność *in vivo* ocenia się eksperymentalnie, histologicznie i patologicznie, jako odpowiedzi gospodarza na działanie materiału wokół implantu. Analiza odpowiedzi immunogennej, kancerogennej lub trombogenicznej gospodarza jest złożona i związana jest z szeregiem złożonych procesów interakcji materiał-tkanka w czasie i przestrzeni. Biokompatybilność w kontekście biodegradowalnych i bioresorbowalnych polimerów rozpatruje się zupełnie inaczej niż biokompatybilność materiałów biostabilnych i trwale wszczepianych, gdzie oczekuje się jak największej stabilności i braku interakcji z tkankami. Ogólnie bioresorbowalne polimery są dobrze tolerowane przez tkanki, a ryzyko infekcji zapalnych zależy przede wszystkim od ilości wymywanych związków o niskiej masie cząsteczkowej, uwalniania kwaśnych produktów degradacji, a także zdolności otaczających tkanek do eliminacji produktów ubocznych (włączając aktywność metaboliczną, skład chemiczny produktów ubocznych, czy stopień unaczynienia). Określenie szybkości degradacji i miejscowego klirensu tkankowego ma kluczowe znaczenie w przewidywaniu stężenia produktów ubocznych w tkance i wynikowej reakcji gospodarza (Williams 2008). Badania na szczurach wykazały aktywację neutrofilów i łagodne stany zapalne, które były mniej widoczne w kościach niż w mięśniach, co mogło być spowodowane lepszym unaczynieniem tkanki mięśniowej i większą ilością metabolizowanego materiału. W badaniach odczynu tkanki mózgowej po wszczepieniu do mózgu oczyszczonych różnymi metodami mikrofer z PCL wykazano brak martwicy, co świadczy o dobrej biokompatybilności polikaprolaktanu. Dobra

biokompatybilność skafoldów z PCL została wykazana w pracach (Sawyer i in. 2009; Schantz i in. 2003).

### 2.3 Polikaprolakton jako nośnik leków

Ze względu na dobrą biokompatybilność i zdolność do pełnego wydalania z organizmu produktów ubocznych po degradacji, PCL jest znakomitym nośnikiem leków. Warto mieć jednak na uwadze długi czas degradacji (zbliżony do większości poliestrów) w porównaniu z innymi polimerami, dlatego też znajduje on zastosowanie w długotrwałych terapiach. PCL ma również zdolność do tworzenia kompatybilnych mieszanek z innymi polimerami, dlatego kinetyka jego degradacji może być dopasowana do pożądanego profilu uwalniania leku. Ponadto PCL ma wysoką przepuszczalność dla małych cząsteczek leku oraz znikomą tendencję do generowania kwaśnego środowiska wokół nośnika w porównaniu z PLA i PGA (Woodruff i Hitmacher 2010).

Ze względu na słabą rozpuszczalność w wodzie, dostarczanie substancji aktywnych może być utrudnione. W tym celu opracowano nowe metody przygotowania leków, i przy zastosowaniu wektorów koloidalnych skutecznie można zwiększyć rozpuszczalność polimeru. Mikrokapsułki z PCL wzbogacane są również w inne polimery, w celu poprawy odporności na naprężenia mechaniczne, odporność na pękanie i kontroli uwalniania leków. Mikrokapsułki, lub mikrosfery są najpopularniejszymi polimerowymi nośnikami leków. Są to niezwykle wygodne systemy, ponieważ mogą być spożywane bądź wstrzykiwane oraz można ich rozmiary dostosować do profilu uwalniania leku. Nośniki leków w tej formie mają wiele zalet, jak poprawa skuteczności terapeutycznej, przedłużenie aktywności biologicznej i zmniejszenie częstotliwości podawania (Woodruff i Hitmacher 2010).

Mikrosfery są przygotowywane różnymi technikami. Zazwyczaj koloidalne monomery są zdyspergowane w cieczy o przeciwnej rozpuszczalności i następnie polimeryzowane, np. rozpuszczone w oleju monomery, którego krople są zdyspergowane w środowisku wodnym, lub rozpuszczone w wodzie monomery, która jest zdyspergowana w środowisku organicznym. Polimeryzację zdyspergowanych monomerów można osiągnąć różnymi metodami, w tym technikami emulsyjnymi, zawiesinowymi i dyspersyjnymi. Emulsje są zazwyczaj używane do tworzenia jednolitych sfer w skali nanometrowej. Polimeryzacja w zawiesinie zwykle daje mikrosfery o rozmiarach 50-500  $\mu\text{m}$ . Monomer jest zdyspergowany w fazie wodnej wraz ze stabilizatorem; inicjator jest rozpuszczalny w fazie monomerowej, w której zachodzi polimeryzacja. Wielkość i ilość cząstek zależy od wielkości i ilości zdyspergowanych kropelek monomeru. Polimeryzacja dyspersyjna daje mikrosfery w zakresie 0,5-10  $\mu\text{m}$ . Monomery, inicjator i stabilizator rozpuszcza się w środowisku organicznym, a ponieważ inicjator jest rozpuszczalny wewnątrz monomeru, polimeryzacja zachodzi wewnątrz kropelek. Cząstki polimeru, nierozpuszczalne w rozpuszczalniku organicznym, strącają się, a stabilizator zapobiega flokulacji.

Innym rodzajem nośników leków są nanosfery. Są to koloidalne systemy dostarczania leków, które działają jako transportery substancji aktywnych. Substancje te mogą być kapsułkowane, zdyspergowane lub absorbowane w matrycy polimerowej. Nanosfery wytwarza się tymi samymi metodami co mikrokapsułki, z tą różnicą, że parametry wytwarzania dostosowuje się do rozmiarów nanometrowych, np. poprzez niezwykle mały stosunek fazy rozproszonej do ośrodka dyspersyjnego, lub dużą szybkość mieszania.

### 2.4 Polikaprolakton w wyrobach medycznych

Ze względu na degradowalność i bioresorbowalność, już od lat 80. naukowcy próbują zastosować polikaprolakton w wyrobach medycznych. Podobnie jak inne alifatyczne poliestry, PCL i jego kopolimery mogą być stosowane jako szwy i materiały opatrunkowe. W tych drugich PCL został zastosowany w formie mikrosfer jako nośnik dla metadonu. Obecnie PCL stosowany jest jako folia do opatrunków ran skórnych, a także jako środek do uwalniania antyseptycznej chlorheksydy. Innym zastosowaniem PCL jako nośnika leków, ze względu na jego długi czas degradacji i wysoką biokompatybilność, były podskórne antykoncepcyjne implanty dla kobiet. Poliestry alifatyczne, takie jak PLA, stosowane są jako elementy zespołów kostnych w obszarach występowania niewielkich naprężeń mechanicznych, m.in. kości twarzoczaszki (Cha i Pitt 1990). Niewiele jest jednak doniesień

literaturowych o wykorzystaniu czystego PCL w tego typu rozwiązaniach. Polikaprolakton znalazł jednak zastosowanie jako polimerowa matryca w kompozytach wzmacnianych włóknem szklanym.

Szerokim obszarem do zastosowań PCL jest stomatologia. Polimer ten może być marycą dla kompozytowych wypełnień kanałów korzeniowych zawierających fosforany wapnia zdolnych do uwalniania jonów w środowisku wodnym w celu uzyskania lepszego uszczelnienia. PCL może być również stosowany do wypełniania kanałów zębowych jako termoplastyczny polimer o niskiej temperaturze topnienia zawierający bioaktywne szkło. W praktyce kliczniczej przetestowano PCL jako materiał będący rusztowaniem dla uzupełnień ubytków kostnych w kościach twarzoczaszki. Były to m.in. kompozyty z 20% zawartością fosforanów wapnia stosowane w połączeniu z bogatopłytkowym osoczem (Woodruff i Hitmacher 2010).

## 2.5 PCL w inżynierii tkankowej

Inżynieria tkankowa jest interdyscyplinarną dziedziną nauk inżynieryjnych i przyrodniczych mającą na celu rozwój biologicznych substytutów, które przywracają, utrzymują lub poprawiają funkcjonowanie tkanek lub całych organów. Część tkanek wymaga jedynie pewnych strukturalnych i mechanicznych właściwości dla prawidłowego funkcjonowania (kości, chrząstki itp.), część jednak wymaga wykonywania określonych funkcji biochemicznych, np. w sztucznej nerce lub trzustce. Rozwój inżynierii tkankowej wraz z rozwojem inżynierii biomateriałów, komórek macierzystych, czynników wzrostu oraz coraz lepszych środowisk biomimetycznych stworzył możliwości wytwarzania tkanek w laboratorium dzięki kombinacji skafoldów, komórek i biomolekuł (Langer i Vacanti 1996). Biomateriały, z których powstają rusztowania muszą spełnić szereg czynników takich jak trójwymiarowe i wysoce porowate struktury z wzajemnie połączonymi sieciami porów dla odpowiedniego przepływu i transportu substancji odżywczych i odpadów metabolicznych, biokompatybilność i bioresorbowalność o kontrolowanej szybkości degradacji w celu dopasowania do wzrostu komórek, odpowiednie właściwości fizykochemiczne powierzchni do przyłączania, proliferacji i różnicowania komórek oraz właściwości mechaniczne w celu dopasowania wzrastającej tkanki do miejsca implantacji. Ze względu na swoje właściwości PCL i jego kopolimery są świetnym materiałem do wytwarzania skafoldów. Metody wytwarzania skafoldów z PCL szerzej opisano w pracy (Dalton i in. 2009).

## 2.6 Sterylizacja

Sterylizacja końcowego wyrobu jest jednym z najważniejszych aspektów, często pomijanym we wstępnych badaniach nad nowymi rozwiązaniami. Tradycyjne metody, jak sterylizacja parą wodną czy gorącym powietrzem nie może być stosowana do PCL ze względu na zbyt wysoką temperaturę procesu, która prowadziłyby do mięknięcia i topienia polimeru. Konieczne jest więc zastosowanie innych metod jak sterylizacja promieniowaniem czy roztworami środków chemicznych. Potrzebne są jednak bardziej szczegółowe badania nad wpływem wymienionych metod na właściwości PCL.

## 3. Podsumowanie

Polikaprolakton i jego kopolimery stanowią obecnie jedno z najbardziej obiecujących biomateriałów bioresorbowalnych. Świadczy o tym między innymi wzrost ilości publikacji z ich udziałem. Zastosowanie PCL może być rozszerzone przez formowanie różnego rodzaju kompozytów czy to o lepszych właściwościach mechanicznych czy biofunkcjonalnych jak to się dzieje w przypadku skafoldów. Łatwość łączenia z innymi polimerami oraz szeroki wachlarz technik wywarzania sprawia, że ich właściwości mogą być kształtowane w znacznym stopniu w zależności od potrzeb.

## 4. Literatura

- Cha Y, Pitt CG (1990) The biodegradability of polyester blends. *Biomaterials* 11:108–112.  
Dalton PD, Woodfield T, Hutmacher DW (2009) Polymer scaffolds for tissue engineering”. *Biomaterials* 30:701-702.

- Huang MH, Li SM, Hutmacher DW et al. (2006) Degradation characteristics of poly(epsilon-caprolactone)-based copolymers and blends. *Journal of Applied Polymer Science* 102:1681–1687.
- in the 21st century. *Progress in Polymer Science* 35:1217–1256.
- Labet M, Thielemans W (2009) Synthesis of polycaprolactone: a review. *Chemical Society Reviews* 38:3484–3504.
- Lam CXF, Savalani MM, Teoh SH et al. (2008) Dynamics of in vitro polymer degradation of polycaprolactone-based scaffolds: accelerated versus simulated physiological conditions. *Biomedical Materials* 3:1–15.
- Langer R, Vacanti JP (1993) Tissue engineering. *Science* 260:920–926.
- Nair LS, Laurencin CT (2007) Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science* 32:762–798.
- Sawyer AA, Song SJ, Susanto E et al. (2009) The stimulation of healing within a rat calvarial defect by mPCL–TCP/collagen scaffolds loaded with rhBMP-2. *Biomaterials* 30:2479–2488.
- Schantz JT, Hutmacher DW, Lam CXF et al. (2003) Repair of calvarial defects with customised tissueengineered bone grafts – II. Evaluation of cellular efficiency and efficacy in vivo. *Tissue Engineering* 9:127–39.
- Sun H, Mei L, Song C et al. (2006) The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based implant. *Biomaterials* 27:1735–1740.
- Van Natta FJ, Hill JW, Carruthers WH (1934) Polymerization and ring formation,  $\epsilon$ -caprolactone and its polymers. *Journal of American Chemical Society* 56:455–459.
- Vert M, Li SM, Spenlehauer G et al. (1992) Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters. *Journal of Materials Science Matererials in Medicine* 3:432–46.
- Williams DF (2008). On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials* 29:2941–2953.
- Woodruff MA, Hutmacher DW (2010) The return of a forgotten polymer – Polycaprolactone. *Progress in Polymer Science* 35:1217–1256.



### **13. Białko Klotho w chorobach sercowo-naczyniowych**

Klotho protein in cardiovascular diseases

Olejniki Agnieszka, Krzywonos-Zawadzka Anna, Banaszkiewicz Marta, Bil-Lula Iwona

Zakład Chemii Klinicznej, Katedra Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Opiekun naukowy: Iwona Bil-Lula

Słowa kluczowe: niedobór białka KLOTHO, gen *KLOTHO*, choroby układu krążenia

Bil-Lula Iwona: iwona.bil-lula@umed.wroc.pl

Źródło finansowania: Narodowe Centrum Nauki, grant UMO-2016/23/B/NZ3/03151

#### **Streszczenie**

Klotho jest transbłonowym lub wydzielniczym białkiem o właściwościach ochronnych i przeciwstarzeniowych. Zostało ono zidentyfikowane po raz pierwszy w 1997 roku u myszy, które uzyskano w wyniku przypadkowej insercji transgenu. Doprowadziło to do utworzenia transgenicznych zwierząt, które charakteryzowały się zaburzeniami skorelowanymi z wiekiem. U myszy z niedoborem klotho stwierdzono skrócenie czasu życia, podczas gdy w modelach z nadekspresją tego białka, czas życia zwierząt był wydłużony. Białko klotho jest ekspresjonowane głównie w nerkach i mózgu. Jest ono koreceptorem dla czynnika wzrostu fibroblastów, dlatego też bierze udział w homeostazie hormonalnej organizmu. Ponadto, poprzez inhibicję szlaku insulina/insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, ang. *insulin growth factor 1*), klotho działa antyoksydacyjnie i antyapoptotycznie. Badania wskazują, iż białko klotho wzmacnia odpowiedź antyoksydacyjną między innymi poprzez indukację produkcji dysmutazy ponadtlenkowej SOD (ang. *superoxide dismutase*) i redukcję produkcji reaktywnych form tlenu. Ostatnie doniesienia naukowe wskazują na związek KLOTHO z chorobami sercowo-naczyniowymi u ludzi. Niedobór białka KLOTHO koreluje z wystąpieniem choroby wieńcowej, miażdżycy tętnic, ostrym zespołem wieńcowym i hipertrofią mięśnia sercowego. Udział KLOTHO w wewnątrzkomórkowej sygnalizacji i prawidłowym metabolizmie komórek serca może sugerować potencjalne działanie kardioprotekcyjne. Biorąc pod uwagę antyoksydacyjne i antyapoptotyczne właściwości KLOTHO, białko to może stanowić nowy, prewencyjny czynnik w chorobach sercowo-naczyniowych i uszkodzeniach tkanki sercowej.

#### **1. Wstęp**

Jedną z głównych przyczyn zgonów wśród Europejczyków są choroby sercowo-naczyniowe (CVD, ang. *cardiovascular disease*) (Nichols i in. 2014). Cukrzyca, dyslipidemia, nadciśnienie czy otyłość są dobrze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, w tym choroby wieńcowej (Corsetti i in. 2016). Jednakże mechanizmy biorące udział w przebiegu i nasileniu zaburzeń pracy mięśnia sercowego nie są do końca poznane. Poszukiwanie nowych markerów uszkodzenia serca oraz potencjalnych czynników ochronnych jest wyzwaniem dla współczesnej kardiologii.

#### **2. Opis zagadnienia**

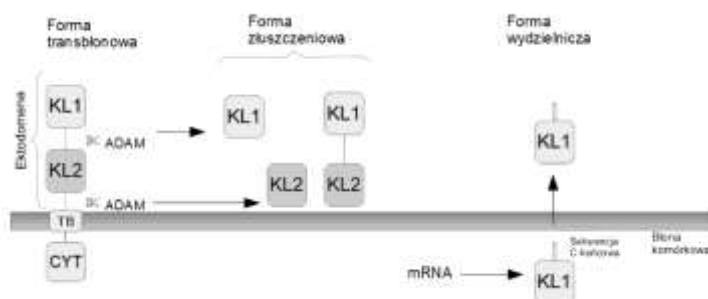
Nazwa genu *klotho* pochodzi z greckiej mitologii i wywodzi się od imienia greckiej bogini Clotho, która przędła nić ludzkiego żywota. Gen *klotho* został zidentyfikowany w 1997 roku u transgenicznych myszy. Zwierzęta z inaktywowanym genem *klotho* charakteryzowały się szeregiem zaburzeń, takich jak: zmniejszony wzrost, niepłodność, hipogonadyzm, osteopenia, sarkopenia, atrofia skóry, rozedma płuc, choroby zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego, przewlekła choroba nerek, rozległa miażdżycza, zwapnienia naczyniowe oraz niewydolność serca. U myszy z nadekspresją klotho zaobserwowano natomiast wydłużenie czasu życia (Kuro-o i in.

1997). W ostatnich latach coraz częściej podkreśla się rolę białka KLOTHO (KL) w chorobach sercowo-naczyniowych u ludzi. Jest ono rozpatrywane jako potencjalny marker uszkodzenia komórek serca. Ze względu na właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne i antyapoptotyczne, KLOTHO może być również nowym czynnikiem przydatnym zarówno w prewencji, jak i w zapobieganiu patologicznym zmianom podczas chorób sercowo-naczyniowych.

### 3. Przegląd literatury

#### 3.1 Struktura i funkcje białka KLOTHO

Białko KLOTHO występuje w dwóch formach: transbłonowej i rozpuszczalnej (Rys.1) (Cararo-Lopes i in. 2017). Forma transbłonowa zbudowana jest z 1012 reszt aminokwasowych. Masa cząsteczkowa białka transbłonowego wynosi 135 kDa i może być modyfikowana przez N-glikozylację. Ekspresja KL zachodzi głównie w nerkach i mózgu oraz w przysadce, łożysku, mięśniach szkieletowych, pęcherzu moczowym, aorticie, trzustce, jądrach, jajnikach, okrężnicy i tarczycy. Forma transbłonowa KLOTHO zbudowana jest z trzech domen: wewnątrzkomórkowej, transbłonowej i wewnątrzkomórkowej. Domenę zewnątrzkomórkową tworzą dwie powtarzające się sekwencje KL1 i KL2 (około 450 aminokwasów). Wykazują one wysoką homologię z glikozydazami, dlatego też, na podstawie podobieństwa strukturalnego, białko KL zostało zaliczone do rodziny 1 glikozydaz (Kim i in. 2015). Jedną z głównych funkcji KL jest udział w regulacji homeostazy wapnia i fosforu. Wykazano, iż białko KL jest koreceptorem dla czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23, ang. *fibroblast growth factor 23*). Dzięki tworzeniu kompleksów z receptorami dla FGF23, takimi jak FGFR1c, FGFR3c i FGFR4 (FGFR, ang. *fibroblast growth factor receptors*), KLOTHO zwiększa powinowactwo FGF23 do FGFR. W wyniku aktywacji ścieżki FGF23/FGFR dochodzi do regulacji stężenia wapnia i fosforu poprzez zwiększone wydalanie jonów z moczem i zmniejszone wchłanianie w jelicie cienkim (Kim i in. 2015).



**Rys.4** Wyróżnia się dwie formy białka KLOTHO (KL): transbłonową i złuszczeniową. Forma transbłonowa zbudowana jest z części cytoplazmatycznej (CYT), transbłonowej (TB) i ektodomeny. Ektodomenę tworzą dwie powtarzające się sekwencje KL1 i KL2. W wyniku działania proteaz ADAM powstaje forma złuszczeniowa białka KL. Forma ta może być zbudowana z podjednostek KL1, KL2 lub KL1-KL2. Forma wydzielnicza białka KL powstaje w wyniku alternatywnego splicingu genu KLOTHO. Odpowiada ona fragmentowi KL1 i ma dodatkową sekwencję C-kończową.

Do form rozpuszczalnych białka KLOTHO zalicza się formę złuszczeniową oraz sekrecyjną. Są one obecne we krwi, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym. Forma złuszczeniowa białka KL powstaje w wyniku działania proteaz ADAM (ang. *a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein*) na formę transbłonową obecną na powierzchni komórek. Proteazy ADAM10 i ADAM17 działają na domenę zewnątrzkomórkową białka i mogą tworzyć trzy formy złuszczeniowe KLOTHO. W wyniku cięcia tuż za domeną transbłonową dochodzi do odszczepienia białka o masie 130 kDa, które składa się z domen KL1 i KL2. Jeśli cięcie proteolityczne zajdzie między domeną KL1 i KL2, dochodzi wówczas do utworzenia białka o masie 68 kDa, składającego się wyłącznie z domeny KL1. Proteazy ADAM mogą również działać na formę transbłonową w obu miejscach i tworzyć białka zbudowane z domeny KL1 lub KL2 (Cararo-Lopes i in. 2017). Forma sekrecyjna

białka KL (65 kDa) powstaje w wyniku alternatywnego składania genu *KLOTHO*. Sekrecyjne *KLOTHO* zawiera 549 reszt aminokwasowych, odpowiada fragmentowi KL1 i ma dodatkową sekwencję C-końcową. Badania nad tą formą białka wykazały, iż ilość transkryptu dla formy sekrecyjnej jest większa niż dla formy transbłonowej. Ponadto ilość sekrecyjnego *KLOTHO* zmniejsza się u ludzi wraz z wiekiem (Matsumura i in. 1998; Shiraki-Iida i in. 1998).

Rozpuszczalne formy białka *KLOTHO* mogą działać jako czynniki endokrynne, autokrynne lub parakrynne. Rozpuszczalne KL reguluje równowagę jonową również niezależnie od FGF23. Dzięki aktywności enzymatycznej, rozpuszczalne KL może modyfikować kanały jonowe obecne w nerkach i jelitach. Transport jonów wapnia w nerkach odbywa się poprzez selektywne kanały TRPV5 (ang. *transient receptor potential vanilloid 5*), natomiast za transport jonów potasu odpowiedzialne są kanały ROMK1 (ang. *renal outer medullary potassium channel 1*). Badania wykazały, że rozpuszczalne *KLOTHO* modyfikuje N-glikany obecne na powierzchni receptorów TRPV5 i ROMK1, co prowadzi do retencji kanałów na powierzchni komórek kanalików nerkowych. Obserwuje się wtedy zwiększoną reabsorpcję jonów wapnia i zwiększoną sekrecję jonów potasu do moczu, co potwierdza udział KL w homeostazie jonowej (Cha i in. 2009; Dalton i in. 2017). Ponadto rozpuszczalne KL może modyfikować N-glikany receptorów insuliny i IGF-1 (ang. *insulin growth factor 1*), co prowadzi do ich inaktywacji lub zmniejszenia ich liczby na powierzchni komórek (Szymczak i Forma 2012). Ponadto badania wykazały, że poprzez hamowanie szlaków insulina/IGF-1 i TGF- $\beta$ 1 (ang. *transforming growth factor- $\beta$ 1*), rozpuszczalne *KLOTHO* bierze również udział w regulacji stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i zmian włóknieniowych (Dalton i in. 2017).

### 3.2 Polimorfizm genu *KLOTHO*

Dotychczas zidentyfikowano ponad 10 mutacji lub polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP, ang. *single nucleotide polymorphism*) ludzkiego genu *KLOTHO* (*KL*). Podkreśla się ich związek z występowaniem chorób nerek, chorobą wieńcową, udarem mózgu i zaburzeniami gęstości mineralnej kości (Elghoroury i in. 2018).

KL-VS, jeden z alleli genu *KLOTHO*, jest głównym haplotypem występującym w populacji. Charakteryzuje się on obecnością 6 SNP w egzonie 2 i sekwencji flankującej. Mutacje genu *KL* w egzonie 2 obejmują substytucję dwóch aminokwasów (F352V, C370S) i jedną mutację cichą (K385K). Allele KL-VS wpływają na aktywność i metabolizm białka KL. Ponadto podkreśla się, iż mają one związek z chorobami związanymi z wiekiem i skróceniem czasu życia u homozygot (Arking i in. 2003). Co ważne, KL-VS może być markerem zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Podczas badań nad wpływem *KLOTHO* na ryzyko wystąpienia arteriosklerozy, analizowano korelację między występowaniem allelu KL-VS i choroby wieńcowej. Naukowcy wykazali, że KL-VS jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej oraz udaru mózgu i koreluje z wyższym stężeniem cholesterolu HDL (ang. *high-density lipoprotein*) i ciśnieniem krwi (Arking i in. 2003).

Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu, takie jak G395A w regionie promotorowym i C1818T w egzonie 4, są kolejnymi wariantami genu *KL*. Ich występowanie może być skorelowane z zaburzeniami takimi jak hiperkalcemia, hipofosfatemia, fosfaturia lub niska gęstość mineralna kości. Polimorfizm G395A może być niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Co ciekawe, częstsza obecność allelu G395A nie wystąpiła u pacjentów z dławicą naczynioskurczową. Sugeruje to, że polimorfizm G395A koreluje z chorobą wieńcową związaną z miażdżycą (Imamura i in. 2006). Podobne obserwacje przedstawiono w badaniach nad wariantami genu *KL* i czynnikami ryzyka CVD u zdrowych kobiet. Analiza wykazała wyższe skurczowe ciśnienie krwi u nosicieli allelu G395A i wyższe stężenie glukozy w osoczu u nosicieli allelu C1818T, co stanowi zwiększone ryzyko CVD (Rhee i in. 2006). Najnowsze badania Elghoroury i wsp. (2018) również potwierdziły związek polimorfizmu G395A z komplikacjami kardiologicznymi. Wiadomo, iż schyłkowa choroba nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*) prowadzi do licznych zaburzeń w układzie krążenia. Badaniami objęto grupę pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek, u których określono wystąpienie chorób sercowo-naczyniowych, takich jak przerost lewej komory serca (LVH, ang. *left ventricular hypertrophy*), ciężkie LVH i kardiomiopatia rozstrzeniowa. Wyniki ujawniły istotnie wyższą częstość

występowania allelu G395A u pacjentów z ESRD z LVH. Analizy potwierdziły znaczenie polimorfizmu G395A w rozwoju ESRD i CVD (Elghoroury i in. 2018).

Podsumowując, powyższe doniesienia wskazują na znaczenie polimorfizmu genu *KLOTHO* w chorobach układu krążenia, takich jak miażdżycy, choroba wieńcowa, czy przerost mięśnia sercowego. Polimorfizm genu *KL* może być zatem rozpatrywany jako niezależny czynnik ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

### 3.3 Niedobór *KLOTHO* jako czynnik ryzyka chorób układu krążenia

Liczba zgonów z powodu chorób układu krążenia jest bardzo wysoka na całym świecie, dlatego też poszukiwanie nowych markerów niekorzystnych zmian jest wyzwaniem dla współczesnej kardiologii. Pierwsze badania dotyczące zmian stężenia *KLOTHO* w osoczu osób dorosłych i chorób sercowo-naczyniowych zostały przeprowadzone przez Semba i wsp. (2011). Badania obejmowały analizę czynników ryzyka wystąpienia CVD, takich jak cukrzyca, ciśnienie skurczowe, stężenie cholesterolu, wiek i płeć. Spośród 1023 uczestników badania, u 259 (25,3%) z nich rozpoznano chorobę sercowo-naczyniową. Wyższe stężenia *KL* w osoczu było skorelowane z młodszym wiekiem, płcią żeńską, niższym spożyciem alkoholu, niepaleniem papierosów, wyższym stężeniem cholesterolu HDL, niższym stężeniem triglicerydów i niższym stężeniem białka C-reaktywnego. Co ważne, u osób z wyższym stężeniem białka *KL* w osoczu, ryzyko wystąpienia CVD było niższe. Naukowcy sugerują, iż białko *KL* może zostać wykorzystane jako nowy czynnik terapeutyczny w prewencji chorób sercowo-naczyniowych (Semba i in. 2011).

Jedną z powszechnie występujących chorób układu krążenia jest miażdżycy tętnic. Badania z udziałem 50 zdrowych wolontariuszy wykazały, że niskie stężenie białka *KLOTHO* w surowicy korelowało z ryzykiem wystąpienia arteriosklerozy. Kryteria określające uczestników badania jako zdrowych obejmowały wykluczenie występowania choroby wieńcowej, nadciśnienia, obturacyjnego bezdechu sennego, udaru, zastoinowej niewydolności serca oraz chorób ogólnoustrojowych, takich jak choroby hematologiczne, choroby wątrobowy i nerek, cukrzyca, nieprawidłowa tolerancja glukozy, dyslipidemia, nadmierne spożycie alkoholu (> 120 g / dzień), otyłość i wskaźnik masy ciała (BMI) > 30 kg / m<sup>2</sup>. Wolontariuszy podzielono na dwie grupy w zależności od stężenia białka *KL* w surowicy, a następnie określono czynniki ryzyka wystąpienia miażdżycy, takie jak grubość kompleksu intima-media (CIMT, ang. *carotid artery intima-media thickness*), rozszerzalność tętnicy promieniowej (FMD, ang. *flow-mediated dilation*) oraz grubość nasierdziowej tkanki tłuszczowej (EFT, ang. *epicardial fat thickness*). Badania wykazały wyższe parametry CIMT oraz EFT i niższą rozszerzalność tętnicy promieniowej w grupie osób z niższym stężeniem białka *KLOTHO* w surowicy. Z przedstawionych analiz wynika, iż niskie stężenie białka *KL* w surowicy może być rozpatrywane jako wczesny czynnik ryzyka miażdżycy (Keles i in. 2015).

W 2016 roku Paula i wsp. przeprowadzili analizy dotyczące haplotypów *KLOTHO* i stężenia *KLOTHO* w surowicy oraz czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Badaniem objęto pacjentów po 60 roku życia, którzy przebyli chorobę wieńcową, zawał serca lub udar mózgu. Naukowcy wykazali brak związku między haplotypami *KLOTHO* i stężeniem białka *KLOTHO* w surowicy starszych osób, a czynnikami ryzyka CVD, takimi jak poziom białka C-reaktywnego i homocysteiny. Co ważne, u pacjentów z przebyłym zawałem serca, stężenie *KL* w surowicy było wyższe. Wiadomo, iż konsekwencją ostrych zespołów wieńcowych są zmiany włóknieniowe i przerost mięśnia sercowego, które prowadzą do zaburzeń kurczliwości tkanki sercowej. Sugeruje się zatem kompensacyjne działanie białka *KL* i jego zastosowanie jako niezależnego markera zmian po przebyłym zawałem serca u starszych osób. Wyniki powyższych badań mogą dać podstawę do wykorzystania *KLOTHO* w prewencji dalszych zaburzeń kardiologicznych, które są konsekwencją niedokrwienia mięśnia sercowego (Paula i in. 2016).

Biorąc pod uwagę istotny udział białka *KLOTHO* w chorobach układu krążenia, jego ekspresja w tkance sercowej może być istotnym czynnikiem warunkującym prawidłowe funkcjonowanie *myocardium*. W badaniach Corsetti i wsp. (2016), analizie poddano próbki biopsji prawego przedsionka serca pobrane od pacjentów z dwóch grup: z wysokim i niskim ryzykiem miażdżycy. W badaniach potwierdzono ekspresję *KL* oraz czynników wzrostu fibroblastów FGF21 i FGF23 w kardiomiocytach. Co ważne, u osób z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym

zaobserwowano niższą ekspresję KL. Ponadto, wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe wiązało się z wyższą ekspresją białka 78 kDa regulowanego glukozą (GRP78, ang. *glucose-regulated protein 78*) oraz dysmutazy ponadtlenkowej SOD1 (ang. *superoxide dismutase 1*). GRP78 jest markerem stresu siateczki endoplazmatycznej, natomiast SOD1 jest kluczowym enzymem bariery antyoksydacyjnej organizmu (Corsetti i in. 2016). Wiadomo, iż wysokie stężenia tlenu azotu (NO, ang. *nitric oxide*) wiążą się z reakcjami prozapalnymi w tkance sercowej, które mogą z kolei prowadzić do zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego. Ekspresja indukowalnej syntazy tlenu azotu iNOS (ang. *inducible nitric oxide synthase*) i następcza produkcja NO może być zainicjowana przez cytokiny prozapalne i endotoksyny. Ponadto indukcja reakcji zapalnych może być związana z aktywacją czynników transkrypcyjnych, takich jak jądrowy czynnik transkrypcyjny NF- $\kappa$ B (ang. *nuclear factor-kappa-B*). Aktywacja NF- $\kappa$ B i nadekspresja iNOS w kardiomiocytach może zatem prowadzić do dysfunkcji komórkowej. Niekorzystne zmiany, które są następstwem aktywacji czynników prozapalnych w tkance sercowej mogą przyczynić się do rozwoju kardiomiopatii, bradarytmii lub nagłej śmierci sercowej (Mungrue i in. 2002). Podczas badania kardiomiocytów pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, wykazano wyższą immunoreaktywność NF- $\kappa$ B i iNOS, co potwierdziło zmiany zapalne i apoptotyczne w komórkach. Ponadto w badanych kardiomiocytach wykazano niższą ekspresję endotelialnej NOS (eNOS, ang. *endothelial nitric oxide synthase*). Jest to forma konstytutywna, która dostarcza stałą, niezależną od czynników indukujących ilość NO. Bierze ona udział w rozszerzaniu naczyń krwionośnych, ochronie naczyń krwionośnych, regulacji ciśnienia krwi i ma ona działanie przeciwmiażdżycowe (Mungrue i in. 2002). Niższa ekspresja eNOS w badanych komórkach była związana z zaburzonym metabolizmem energetycznym i upośledzoną biosyntezą białek. Ponadto naukowcy wskazali, iż wyższa ekspresja transformującego czynnika wzrostu beta 1 (TGF- $\beta$ 1, ang. *transforming growth factor- $\beta$ 1*) była związana z włóknieniem w obrębie tkanki sercowej. Biorąc pod uwagę przedstawione wyniki, stwierdza się, iż niedobór białka KLOTHO wiąże się z aktywacją procesów prozapalnych, prooksydacyjnych i proapoptotycznych w kardiomiocytach. Można zatem stwierdzić, iż regulacja ekspresji białka KL w *myocardium* może przyczynić się do zwiększonej odporności komórek na uszkodzenia oksydacyjne (Corsetti i in. 2016).

W ostatnich latach zauważono związek między niedoborem KLOTHO, a przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) i innymi zaburzeniami związanymi z uszkodzeniem nefronów. Uwzględniając, iż ekspresja białka KL zachodzi głównie w nerkach, sugeruje się jego renoprotekcyjne działanie. Marçais i wsp. (2017) wskazali na wyższą śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z CKD leczonych hemodializą. Co ważne, w grupie badanej ekspresja białka KL była znacząco niższa. Analizy dotyczące pacjentów hemodializowanych sugerują, iż wyższe stężenia białka KL w surowicy są związane z ochroną przed incydentami sercowo-naczyniowymi. Ekspresja białka KL na prawidłowym poziomie może być czynnikiem kardioprotekcyjnym. Mając na uwadze, iż następstwem przewlekłej choroby nerek mogą być choroby układu krążenia, przywrócenie prawidłowej syntezy białka KL może działać renoprotekcyjnie i zapobiec dalszym zaburzeniom sercowo-naczyniowym (Marçais i in. 2017).

#### **4. Podsumowanie**

Od wielu lat choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów na świecie. Poszukiwanie czynników mających udział w prewencji i terapii chorób sercowo-naczyniowych jest wyzwaniem dla współczesnej nauki. Liczne badania naukowe potwierdzają antyoksydacyjne i antyapoptotyczne właściwości białka KLOTHO. Naukowcy wskazują na udział białka KLOTHO w prawidłowym funkcjonowaniu tkanki sercowej, dlatego też sugeruje się jego wykorzystanie jako czynnika przydatnego w diagnostyce chorób sercowo-naczyniowych. Udowodniono, iż KLOTHO bierze udział w mechanizmach ochronnych podczas miażdżycy, hipertrofii i włóknienia mięśnia sercowego oraz podczas ostrego zawału mięśnia sercowego. Polimorfizm genu *KLOTHO* i niedobór białka KLOTHO obserwowany podczas licznych chorób układu krążenia może zostać wykorzystany jako potencjalny marker ryzyka. Prawidłowa ekspresja KLOTHO w kardiomiocytach może być istotna podczas metabolizmu komórek serca oraz prawidłowej pracy mięśnia sercowego. Ponadto, sugeruje się, iż wysokie stężenia KLOTHO w surowicy mogą być czynnikiem kardioprotekcyjnym. Podsumowując, białko KLOTHO może pełnić funkcje ochronne w uszkodzonej tkance mięśnia

sercowego. Badania nad białkiem KLOTHO mogą dać początek nowej strategii diagnostyki i leczenia chorób sercowo-naczyniowych.

## 5. Literatura

- Arking DE, Becker DM, Yanek LR i in. (2003) KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. *Am. J. Hum. Genet.* 72: 1154–1161.
- Cararo-Lopes MM, Mazucanti CHY, Scavone C i in. (2017) The relevance of  $\alpha$ -KLOTHO to the central nervous system: Some key questions. *Ageing Res. Rev.* 36: 137–148.
- Cha S-K, Hu M-C, Kurosu H i in. (2009) Regulation of Renal Outer Medullary Potassium Channel and Renal K<sup>+</sup> Excretion by Klotho. *Mol. Pharmacol.* 76: 38–46.
- Corsetti G, Pasini E, Scarabelli TM i in. (2016) Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *J. Geriatr. Cardiol. JGC* 13: 701–711.
- Dalton GD, Xie J, An S-W i in. (2017) New Insights into the Mechanism of Action of Soluble Klotho. *Front. Endocrinol.* 8: 323.
- Elghoroury EA, Fadel FI, Elshamaa MF i in. (2018) Klotho G-395A gene polymorphism: impact on progression of end-stage renal disease and development of cardiovascular complications in children on dialysis. *Pediatr. Nephrol* 33: 1019–1027.
- Imamura A, Okumura K, Ogawa Y i in. (2006) Klotho gene polymorphism may be a genetic risk factor for atherosclerotic coronary artery disease but not for vasospastic angina in Japanese. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 371: 66–70.
- Keles N, Caliskan M, Dogan B i in. (2015) Low Serum Level of Klotho Is an Early Predictor of Atherosclerosis. *Tohoku J Exp Med* 237: 17-23.
- Kim J-H, Hwang K-H, Park K-S i in. (2015) Biological Role of Anti-aging Protein Klotho. *J. Lifestyle Med.* 5: 1–6.
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H i in. (1997) Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 390: 45-51.
- Marçais C, Maucourt-Boulch D, Draï J i in. (2017) Circulating Klotho Associates With Cardiovascular Morbidity and Mortality During Hemodialysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 102: 3154–3161.
- Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T i in. (1998) Identification of the Human Klotho Gene and Its Two Transcripts Encoding Membrane and Secreted Klotho Protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 242: 626–630.
- Mungrue IN, Gros R, You X i in. (2002) Cardiomyocyte overexpression of iNOS in mice results in peroxynitrite generation, heart block, and sudden death. *J. Clin. Invest.* 109: 735–743.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P i in (2014) Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur. Heart J.* 35: 2950–2959.
- Paula RS, Souza VC, Machado-Silva W i in. (2016) Serum Klotho (but not haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults. *Clinics* 71: 725–732.
- Rhee EJ, Oh KW, Yun EJ i in. (2006) Relationship between polymorphisms G395A in promoter and C1818T in exon 4 of the KLOTHO gene with glucose metabolism and cardiovascular risk factors in Korean women. *J. Endocrinol. Invest.* 29: 613–618.
- Semba RD, Cappola AR, Sun K i in. (2011) Plasma klotho and cardiovascular disease in adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 59: 1596–1601.
- Shiraki-Iida T, Aizawa H, Matsumura Y i in. (1998) Structure of the mouse klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted protein 1. *FEBS Lett.* 424: 6–10.
- Szymczak A, Forma E (2012) Struktura i funkcje białka Klotho. *Folia Medica Lodz.* 39: 151–187.

## **14. Analiza impedancji bioelektrycznej - nowoczesne narzędzie oceny składu ciała**

Bioelectrical impedance analysis - a modern tool for the assessment of body composition

Popiołek Joanna, Małecka-Massalska Teresa

Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Teresa Małecka-Massalska

Popiołek Joanna: popiolek8@gmail.com

Słowa kluczowe: BIA, BMI, stan odżywienia, skład tkankowy

### **Streszczenie**

Masa ciała dostarcza niewiele informacji o szczegółowej zawartości tkanki tłuszczowej, mięśniowej, nawodnieniu oraz stanie ogólnym organizmu. Analiza impedancji bioelektrycznej (BIA – ang. bioelectrical impedance analysis) to nowoczesna metoda umożliwiająca dokładną analizę składu ciała wynikającą z oporu elektrycznego różnych tkanek.

Zestawy pomiarowe są zbudowane z parzystej ilości elektrod (2-8) oraz analizatora. Pomiar BIA polega na przepływie przyłożonego prądu zmiennego o niskim oporze (~1 mA) przez tkanki i pomiarze impedancji. Składają się na nią rezystancja (R) oraz reaktancja (Xc). Rezystancja jest pochodną oporu elektrycznego tkanek, natomiast reaktancja wynika z pojemności elektrycznej błon komórkowych, ponieważ w czasie przepływu prądu zachowują się one jak kondensatory.

Udowodniono, że wyniki otrzymane dzięki BIA są wysoce powtarzalne. Tkanka tłuszczowa oraz woda pozakomórkowa wykazują minimalną reaktancję, lecz dużą rezystancję. Reaktancja jest generowana na błonach komórek w tkankach z dużą zawartością wody. Wyniki pomiarów zawierają informację między innymi o zawartości wody zewnątrzkomórkowej oraz całkowitej wody organizmu. BIA pozwala zatem oceniać zmiany w zawartości wody wewnątrzkomórkowej, która odzwierciedla komórkową masę ciała. Na beztłuszczową masę ciała składa się, poza wymienionymi parametrami, także mineralizacja tkanki kostnej. Resztę masy ciała stanowi tkanka tłuszczowa. BIA pozwala na ocenę proporcji pomiędzy tkanką mięśniową i tłuszczową. Może być stosowana u obu płci i w każdym wieku. Z tego względu jest szeroko wykorzystywana w wielu instytucjach od klinik po kluby sportowe do oceny składu ciała.

### **1. Wstęp**

W ostatnich latach wśród specjalistów wielu dyscyplin rośnie zainteresowanie zagadnieniem składu ciała. Masa ciała oraz wyliczony na jej podstawie współczynnik masy ciała (BMI, ang – body mass index) to dotychczas najczęściej stosowane parametry oceniające stan odżywienia. Nie dostarczają one jednak wielu informacji o zawartości tkanki tłuszczowej, mięśniowej, nawodnieniu oraz ogólnym stanie organizmu. Do metod oceny składu ciała należą pomiary obwodów ciała, badania biochemiczne krwi, pomiar grubości fałdu skórno-tłuszczowego oraz analiza impedancji bioelektrycznej (Ravaglia, i in. 1999). Analiza impedancji bioelektrycznej (BIA – ang. bioelectrical impedance analysis) to coraz częściej stosowane i najdokładniejsze narzędzie oceny składu ciała. Celem poniższej publikacji jest przybliżenie zjawisk leżących u podstaw tej metody oraz analiza najnowszej literatury pod kątem jej zastosowania w praktyce klinicznej.

### **2. Analiza impedancji bioelektrycznej - opis zagadnienia**

#### **2.1 Informacje ogólne**

Analiza impedancji bioelektrycznej jest nieinwazyjną metodą umożliwiającą szczegółowy opis składu ciała oparty na właściwościach elektrycznych tkanek. BIA polega na przeprowadzeniu prądu zmiennego o niskim oporze (około 1 mA) przez tkanki i pomiarze przy pomocy analizatora

impedancji. Stosowane zestawy zawierają dwie, cztery lub osiem elektrod powierzchniowych połączonych z analizatorem. Pomiary mogą być przeprowadzane przy różnych częstotliwościach, zwykle jest to 50 kHz.

## 2.2 Technika pomiaru

Wyniki uzyskiwane dzięki BIA są uzależnione od poprawności przeprowadzonego badania. Wpływają na nie pozycja ciała, konsumpcja napojów i jedzenia, niedawny wysiłek fizyczny, temperatura oraz przewodność skóry. Przed pomiarem pacjent jest dokładnie ważony i mierzony. Przez dobę przed pomiarem powinien wstrzymać się przed wysiłkiem fizycznym oraz konsumpcją alkoholu. Następnie pacjentowi należy polecić zdjęcie bransoletek oraz zegarków, a także buta i skarpetki tak, by umożliwić poprawne umieszczenie elektrod oraz nie zaburzać przepływu prądu. Badana osoba przez około 5 minut przed pomiarem powinna leżeć w pozycji horyzontalnej. Kończyny zostają ułożone pod kątem 30-45 stopni względem tułowia, aby poszczególne części ciała nie stykały się ze sobą. Na wcześniej umytej i odkażonej skórze w okolicy nadgarstka oraz kostki pod tej samej stronie umieszcza się elektrody powierzchniowe, które następnie podłącza się do analizatora. Do wykonania pomiaru potrzebne są dodatkowe informacje, czyli płeć, wiek, wzrost i masa ciała pacjenta. Wyniki otrzymane dzięki BIA są wysoce powtarzalne. Uzyskiwane są informacje na temat impedancji, na którą składają się rezystancja (R) oraz reaktancja (Xc).

## 2.3 Podstawy biofizyczne

Poszczególne tkanki organizmu różnią się właściwościami elektrycznymi, które wynikają przede wszystkim z zawartości wody w tkankach oraz cech błon komórkowych. Woda i rozpuszczone w niej elektrolity to dobry przewodnik prądu elektrycznego. Z kolei błony komórkowe z racji swojej struktury, czyli dwuwarstwy lipidowej, są złymi przewodnikami. Jednocześnie mogą one gromadzić ładunki po obu stronach błony, co czyni je kondensatorami elektrycznymi. Skutkuje to tym, że przyłożony prąd elektryczny zmienny o niskim oporze przepływa przez organizm na dwa sposoby. Bez większych przeszkód przechodzi przez tkanki o dużej przewodności, czyli przez roztwory elektrolitów, którymi są na przykład krew i mocz. Utrudniony przepływ prądu elektrycznego ma miejsce w przypadku napotkania na obszary o wyższym oporze elektrycznym. Jak wspomniano powyżej, jest on charakterystyczny dla błon komórkowych oraz obszarów o dużym przekroju poprzecznym (tułów). Z tego powodu złymi przewodnikami są przede wszystkim tkanka tłuszczowa, kostna oraz powietrze.

Prąd elektryczny powracający do analizatora pozwala na ocenę impedancji (Z), na którą składają się rezystancja (R) oraz reaktancja (Xc). Zjawisko reaktancji (Xc) zależy od pojemności elektrycznej błon komórkowych w tkankach z dużą zawartością wody, ponieważ w czasie przepływu prądu działają jak kondensatory złożone z dwóch okładek. Rezystancja (R) wynika z różnego oporu elektrycznego tkanek, głównie wspomnianej już tkanki tłuszczowej oraz wody pozakomórkowej. Pomiędzy tymi parametrami istnieje ścisła zależność, zgodnie z równaniem:

$$Z^2 = Xc^2 + R^2$$

gdzie: Z – impedancja, Xc – reaktancja, R - rezystancja

Rezystancja powoduje spadek napięcia, zaś reaktancja skutkuje przesunięciem fazowym przyłożonego prądu zmiennego, określanym jako kąt fazowy.

## 2.4 Uzyskiwane wyniki

BIA pozwala na ocenę składu ciała na podstawie odmiennych właściwości elektrycznych poszczególnych tkanek. Uzyskane w ten sposób informacje to przede wszystkim objętość procentowa wody zewnątrzkomórkowej (ECW – ang. extracellular water) i jej stosunek do całkowitej wody organizmu (TBW – ang. total body water). Dzięki temu poprzez prosty rachunek możliwe jest określenie zawartości wody wewnątrzkomórkowej (ICW – ang. intracellular water) oraz obserwacja zmian w stosunkach pomiędzy poszczególnymi przedziałami wodnymi organizmu. Sumując masę wody wewnątrzkomórkowej oraz białek trzewnych otrzymuje się informacje o komórkowej masie



ciała (BCM – ang. body cell mass). Wraz z wodą zewnątrzkomórkową oraz mineralizacją tkanki kostnej stanowi ona beztłuszczową masę ciała (FFM – ang. fat free mass). Pozostała część masy ciała to tkanka tłuszczowa (FM – ang. fat mass).

### **3. Zastosowanie kliniczne - przegląd literatury**

#### **3.1 Zawartość tkanki tłuszczowej**

Szczegółowa informacja dotycząca masy tkanki tłuszczowej pozwala na szczegółowy wgląd w przypadku zaburzeń masy ciała. Dotyczy to zarówno nadmiernej, jak i niedostatecznej masy ciała.

Nadwaga i otyłość to obecnie duży problem społeczny i jednocześnie niekwestionowany czynnik ryzyka między innymi chorób układu sercowo-naczyniowego. Definicja i klasyfikacja nadwagi oraz otyłości bazuje na wartości wskaźnika BMI, który jest obliczany na podstawie masy ciała i wzrostu. Wartość BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> oznacza nadwagę, 30-34,9 kg/m<sup>2</sup> otyłość I stopnia, 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> otyłość II stopnia, zaś  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> otyłość III stopnia. Jest to łatwy w codziennej praktyce wskaźnik, ale nie daje on jednak informacji na temat nadmiaru tkanki tłuszczowej w organizmie. Regularne pomiary jej zawartości procentowej przy pomocy BIA pozwalają na szczegółowe monitorowanie jakościowych zmian organizmu zachodzących na tle zmian masy ciała (Kushner i in. 1990). W trakcie terapii odchudzającej ocena zawartości tkanki tłuszczowej umożliwia weryfikację, czy spadek masy ciała wynika z utraty tkanki tłuszczowej (Dźygadło i in. 2012). Wobec popularnie stosowanych metod obniżenia masy ciała, weryfikacja poprzez BIA stanowi cenne narzędzie do oceny skuteczności podjętej terapii odchudzającej.

Niedobór masy ciała jest przeciwnym stanem, w którym BIA także znajduje zastosowanie. Jadłowstręt psychiczny (łac. *anorexia nervosa*) to zaburzenie, w którym nadmierny spadek masy ciała wynika przede wszystkim z niechęci do przyjmowania pokarmu w obawie przed jakimkolwiek wzrostem masy ciała i tym samym dążenia do pogłębienia niedowagi. Jednym z głównych i co istotne mierzalnych kryteriów tej jednostki chorobowej jest BMI  $< 17,5$  kg/m<sup>2</sup> (Marra i in. 2009). Analogicznie do zastosowania w przypadku terapii nadwagi i otyłości, również w przypadku anoreksji BIA umożliwia ocenę składu ciała na tle jej masy (Polito i in. 1998). Ponadto pozwala także na obserwację zmian w trakcie rekonwalescencji (Scalfi i in. 1999, Mika i in. 2004). W ten sposób stosując BIA bada się, czy wraz z pożądanym wzrostem masy ciała dochodzi także do odbudowy tkanki tłuszczowej, masy komórkowej, a także do zmian w przedziałach wodnych organizmu weryfikując czy wzrost masy ciała nie wynika jedynie z przewodnienia.

#### **3.2 Zawartość całkowitej wody organizmu**

Analiza zawartości wody w organizmie znajduje zastosowanie w stanach chorobowych przebiegających z jej gromadzeniem w ustroju.

Mogą one wynikać z zaburzeń w jej wydalaniu, tak jak ma to miejsce w kolejnych stadiach przewlekłej niewydolności nerek (Abad i in. 2011). W tego rodzaju stanach ocena całkowitej zawartości wody w organizmie pozwala lepiej, niż sama zmiana masy ciała, ocenić jej nadmiar lub zmiany zawartości w ustroju.

Nieprawidłowości mogą także dotyczyć gromadzenia się wody w poszczególnych rejonach ciała na tle schorzeń przewlekłych, na przykład w marskości wątroby (Pirlich i in. 2000), przewlekłej skurczowej niewydolności serca (Colín-Ramírez i in. 2012) czy przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (Maddocks i in. 2014). Wówczas gromadzenie się płynów w danych partiach wynika z utrudnionego przepływu krwi przez narządy zmienione przez długotrwały proces chorobowy. W przypadku marskości wątroby proces degeneracyjny miąższu wpływa na wzrost ciśnienia w krążeniu wrotnym prowadząc do nadciśnienia wrotnego. Utrudniony przepływ krwi przez ten narząd skutkuje zastojem krwi przed przeszkodą, co może prowadzić do wodobrzusza. Z kolei w przebiegu przewlekłej skurczowej niewydolności serca, zaburzenie pracy serca jako pompy prowadzi do zastoju krwi na obwodzie. Jeśli mamy do czynienia z niewydolnością prawokomorową, objawia się to obrzękami zlokalizowanymi w najniższej położonych częściach ciała. Zwykle są to dystalne części kończyn dolnych, lecz u pacjentów przewlekłe leżących nadmiar płynów gromadzi się w okolicy krzyżowej.

Nadmiar wody może być także skutkiem ostrych zaburzeń dotyczących organizmu. Ma to miejsce przede wszystkim w czasie urazów wielonarządowych (King i in. 2007), urazach rdzenia kręgowego (Kocina 1997) oraz po rozległych zabiegach chirurgicznych (Bracco i in. 2000). Nadmiar płynów wynika wówczas zarówno z rozległego uszkodzenia tkanek, jak i unieruchomienia organizmu. Uszkodzenie komórek skutkuje zaburzeniem równowagi pomiędzy zawartością wody wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej. Ponadto proces degeneracyjny prowadzi do spadku komórkowej masy ciała. Przewlekłe unieruchomienie wynikające z ciężkiego stanu ogólnego lub zaburzeń motoryki w wyniku uszkodzenia układu nerwowego, prowadzi także do zaburzeń w krążeniu obwodowym. Wynikają one z zaburzeń regulacji nerwowej naczyń krwionośnych, a także z braku działania pompy mięśniowej. Analogicznie do wyjaśnionych wcześniej mechanizmów, utrudniony odpływ krwi i zastój skutkują powstaniem obrzęków. Ocena zawartości całkowitej wody organizmu pozwala z wyprzedzeniem wychwycić jej nadmiar, zanim zastój w postaci obrzęków stanie się widoczny.

### 3.3 Beztłuszczowa masa ciała

Zmiany dotyczące zarówno komórkowej masy ciała, jak i mineralizacji tkanki kostnej zachodzą znacznie wolniej niż zmiany w przestrzeniach wodnych organizmu. Ich obserwacja jest jednak użyteczna w przypadku chorób o powolnym przebiegu, w których występuje stopniowy ubytek składników beztłuszczowej masy ciała.

BIA znalazła najszersze zastosowanie do oceny komórkowej masy ciała w przypadku nowotworów (Toso i in. 2000, Gupta i in. 2004, 2008, Małecka-Massalska i in. 2012). Kacheksja towarzysząca chorobom przewlekłym jest ogromnym problemem towarzyszącym leczeniu przeciwnowotworowemu. Pacjenci poddani chemio- oraz radioterapii odnoszą korzyści w postaci eliminacji komórek nowotworowych, lecz jednocześnie sam przebieg choroby, jak i metody leczenia powodują katabolizm dotyczący całego organizmu. BIA pozwala na monitorowanie zmian w komórkowej masie organizmu u pacjentów z nowotworami między innymi płuc (Toso i in. 2000), jelita grubego (Gupta i in. 2004), piersi (Gupta i in. 2008) oraz głowy i szyi (Małecka-Massalska i in. 2012). Utrata masy komórkowej (zdrowych tkanek) skutkuje dla pacjenta pogorszeniem stanu ogólnego, gorszą tolerancją leczenia oraz poważniejszym rokowaniem. Wykorzystanie BIA do oceny zmian dotyczących masy komórkowej pozwala wyjaśnić odmienną odpowiedź kliniczną różnych pacjentów na zastosowanie podobnej terapii. Ponadto warto uwzględnić ten parametr podczas oceny stanu ogólnego oraz rokowania dla pacjenta.

Kacheksja jest także istotnym problemem u chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV. Pacjenci, u których stwierdzono AIDS, cierpią z powodu wyniszczenia będącego skutkiem ubytku masy komórkowej. BIA umożliwia obserwowanie zmian w tym parametrze (Schwenk i in. 2000). Przede wszystkim ludzki wirus niedoboru odporności zakażając kolejne komórki podczas swojego cyklu rozwojowego prowadzi do ich rozpadu. Co więcej, nasilone zakażenia będące istotnym problemem klinicznym u chorych na AIDS także nie pozostają obojętne dla kondycji komórek dodatkowo upośledzając ich funkcje i prowadząc do degeneracji. Warto również pamiętać o zwiększonym ryzyku powstania nowotworów u pacjentów zakażonych HIV. Powyżej opisano już mechanizmy prowadzące do ubytku masy komórkowej na tle choroby nowotworowej. Wymienione patomechanizmy, czyli destrukcyjne działanie wirusa, liczne zakażenia oraz rozwój schorzeń onkologicznych skutkują spadkiem masy komórkowej, co klinicznie objawia się gorszym stanem ogólnym pacjentów.

Beztłuszczowa masa ciała, poza określeniem masy komórkowej, zawiera także informacje o mineralizacji tkanki kostnej. Z tego powodu BIA, jako dodatek do tradycyjnych metod, znajduje zastosowanie w diagnostyce osteoporozy (Ngai i in. 2009). To przewlekłe schorzenie jest spowodowane spowolnionym obrotem substancji budulcowych jako wynik starzenia się organizmu lub wtórnie zmian hormonalnych, na przykład spadku poziomu estrogenów lub wzrostu poziomu glikokortykoidów. Zdrowa tkanka kostna podlega stałej przebudowie i wymianie uszkodzonych fragmentów na nowe. Procesy osteogenezy i osteolizy pozostają ze sobą w dynamicznej równowadze. Zaburzenie dotyczące jednego z tych elementów powoduje stopniowy spadek gęstości tkanki kostnej. Objawy pojawiają się dopiero gdy proces jest już zaawansowany. Są to głównie złamania

niskoenergetyczne w typowych dla tego schorzenia lokalizacjach, na przykład złamanie szyjki kości udowej lub złamania kompresyjne kręgow. Tradycyjnym badaniem przesiewowym jest densytometria. Informacje dotyczące mineralizacji tkanki kostnej, uzyskane dzięki BIA, mogą posłużyć jako uzupełnienie w trakcie diagnozowania osteoporozy.

#### **4. Podsumowanie**

BIA jest nieinwazyjną metodą, która dostarcza istotnych informacji o proporcjach pomiędzy tkanką mięśniową i tłuszczową. Stosowane analizatory mogą być przenośne, co czyni ją stosunkowo szybką i niedrogą. Może być stosowana u obu płci oraz niezależnie od wieku. Na uzyskiwane parametry wpływa szereg czynników, lecz prawidłowa technika i zachowanie zasad pomiaru zapewnia wysoce powtarzalne i wiarygodne wyniki. BIA jest przez to wykorzystywana do oceny składu ciała w wielu instytucjach od klinik medycznych po kluby sportowe.

#### **5. Literatura**

- Abad S, Sotomayor G, Vega A i in. (2011) The phase angle of the electrical impedance is a predictor of long-term survival in dialysis patients. *Nefrologia* 31(6): 670-676.
- Bracco D, Berger MM, Revelly JP i in. (2000) Segmental bioelectrical impedance analysis to assess perioperative fluid changes. *Critical care medicine* 28(7): 2390-2396.
- Colín-Ramírez E, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A i in. (2012) Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. *Nutrition* 28(9): 901-905.
- Dzygadlo B, Łepecka-Klusek C, Pilewski B (2012) Wykorzystanie analizy impedancji bioelektrycznej w profilaktyce i leczeniu nadwagi i otyłości. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 93(2): 274-280.
- Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL i in. (2004) Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *The American journal of clinical nutrition.*, 80(6): 1634-1638.
- Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG i in. (2008) Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC cancer* 8(1): 1.
- King RJ, Clamp JA, Hutchinson JW i in. (2007) Bioelectrical impedance: a new method for measuring post-traumatic swelling. *Journal of orthopaedic trauma* 21(7): 462-468.
- Kocina P (1997) Body composition of spinal cord injured adults. *Sports Medicine* 23(1): 48-60.
- Kushner RF, Kunigk A, Alspaugh M i in. (1990) Validation of bioelectrical-impedance analysis as a measurement of change in body composition in obesity. *The American journal of clinical nutrition* 52(2): 219-223.
- Maddocks M, Kon S, Jones S i in. (2014) Validity of phase angle as a health indicator in stable COPD. *European Respiratory Journal* 44: 4828.
- Malecka-Massalska T, Smolen A, Zubrzycki J i in. (2012) Bioimpedance vector pattern in head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Physiology and Pharmacology.*, 63(1): 101.
- Marra M, Caldara A, Montagnese C i in. (2009) Bioelectrical impedance phase angle in constitutionally lean females, ballet dancers and patients with anorexia nervosa. *European journal of clinical nutrition* 63(7): 905-908.
- Mika C, Herpertz-Dahlmann B, Heer M i in. (2004) Improvement of nutritional status as assessed by multifrequency BIA during 15 weeks of refeeding in adolescent girls with anorexia nervosa. *The Journal of nutrition* 134(11): 3026-3030.
- Ngai HH, Cheung CL, Yao TJ i in. (2009) Bioimpedance: can its addition to simple clinical criteria enhance the diagnosis of osteoporosis? *Journal of bone and mineral metabolism.*, 27(3): 372-378.
- Pirlich, M, Schütz T, Spachos T i in. (2000) Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 32(6): 1208-1215.
- Polito A, Cuzzolaro M, Raguzzini A i in. (1998) Body composition changes in anorexia nervosa. *European journal of clinical nutrition* 52(9): 655-662.

- Ravaglia G, Forti P, Maioli F i in. (1999) Measurement of body fat in healthy elderly men: a comparison of methods. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 54(2): 70-76.
- Scalfi L, Marra M, Caldara A i in. (1999) Changes in bioimpedance analysis after stable refeeding of undernourished anorexic patients. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders* 23(2): 133–137.
- Schwenk A, Beisenherz A, Römer K i in. (2000) Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *The American journal of clinical nutrition.*, 72(2): 496-501.
- Toso S, Piccoli A, Gusella M i in. (2000) Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition* 16(2): 120-124.

## **15. Fizjologiczne podstawy leczenia zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego**

Physiological bases of atrioventricular conduction pathologies treatment

Joanna Popiołek<sup>(1)</sup>, Grzegorz Kalisz<sup>(2)</sup>, Monika Kusz<sup>(3)</sup>, Adam Alzubedi<sup>(4)</sup>, Tomasz Chromiński<sup>(1)</sup>, Tomasz Klecha<sup>(1)</sup>, Ryszard Grzywna<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Oddział Kardiologii - Pododdział Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Zakład Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup> Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(4)</sup> Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Leczenia Żywieniowego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Tomasz Chromiński

Popiołek Joanna: popiolek8@gmail.com

Słowa kluczowe: elektrostymulacja stała, stymulator serca, blok przedsionkowo-komorowy, blok całkowity

### **Streszczenie**

Układ bodźcprzewodzący serca pełni zasadniczą rolę w prawidłowym funkcjonowaniu mięśnia sercowego. Do jego funkcji należy generowanie potencjałów w obrębie serca dzięki zjawisku powolnej spoczynkowej depolaryzacji oraz ich przenoszenie pomiędzy poszczególnymi jego częściami. Pobudzenie przedsionków może dotrzeć do komór jedynie poprzez łącze przedsionkowo-komorowe, toteż każde zaburzenie dotyczące tej struktury wiąże się z pogorszeniem przewodzenia potencjałów w obrębie mięśnia sercowego. W zależności od stopnia nasilenia tego zjawiska wyróżnia się bloki przedsionkowo-komorowe pierwszego, drugiego oraz trzeciego stopnia. Mogą to być zjawiska napadowe lub trwałe, pierwotne lub wtórne.

Bloki pierwszego stopnia skutkują spowolnieniem przewodzenia, które zwykle nie niesie za sobą implikacji klinicznych. Bloki drugiego (objawowy typ 1 oraz objawowy i bezobjawowy typ 2) i trzeciego stopnia zawsze wymagają leczenia.

W chwili obecnej jedyną metodą skutecznego leczenia powyższych zaburzeń jest zastosowanie elektrostymulacji stałej. Wśród dostępnych technologii najpopularniejszą ścieżką terapeutyczną jest implantacja stymulatora serca typu DDD lub VVI w zależności od dodatkowych wskazań klinicznych. Umieszczenie elektrody w prawej komorze oraz prawym przedsionku pozwala na pobudzanie tych struktur poprzez przekazywanie potencjału z urządzenia do serca w miejscu, w którym końcówka elektrody komunikuje się z mięśniówką serca. Jednocześnie elektrody pełnią także funkcję odbiorczą i analizują potencjały zarejestrowane lokalnie tak, aby w razie obecności pobudzeń własnych nie stosować stymulacji niepotrzebnie.

Podsumowując, elektrostymulacja stała jest jedynym sposobem leczenia zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Konstrukcja dostępnych stymulatorów serca pozwala na generowanie impulsów, analizę potencjałów wewnątrzsercowych oraz dzięki zastosowaniu algorytmów dobór odpowiednich parametrów stymulacji.

### **1. Wstęp**

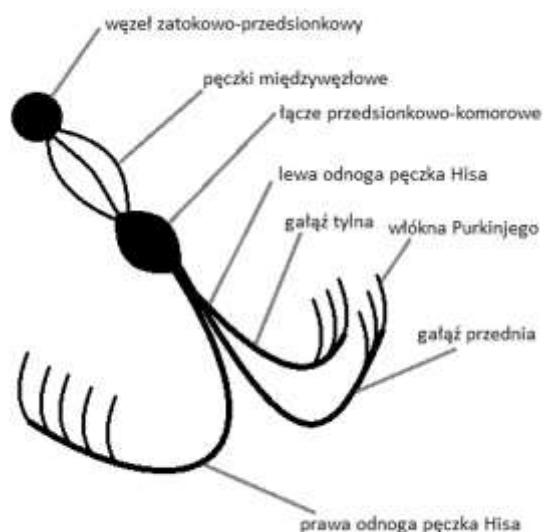
Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego są istotnym problemem klinicznym z zakresu elektrofizjologii. W zależności od nasilenia oraz stanu ogólnego i adaptacji pacjenta, spektrum wywoływanych przez nie objawów obejmuje zawroty głowy, poprzez omdlenia, aż do śmierci włącznie. Zaburzenia mogą dotyczyć każdej struktury wchodzącej w skład układu bodźcprzewodzącego serce i być zjawiskiem pierwotnym lub wtórnym, trwałym lub napadowym. Celem poniższej pracy jest przedstawienie zarysu prawidłowego działania układu

bodźcoprzewodzącego serca, jak i zaburzeń na poziomie komórkowym dotyczących łącza przedsionkowo-komorowego, a także wynikających z tego metod leczenia.

## 2. Układ bodźcoprzewodzący serca— opis zagadnienia

### 2.1 Budowa anatomiczna i właściwości fizjologiczne

Układ bodźcoprzewodzący serca pełni zasadniczą rolę w prawidłowym funkcjonowaniu mięśnia sercowego. Do jego funkcji należy generowanie potencjałów w obrębie serca dzięki zjawisku powolnej spoczynkowej depolaryzacji oraz ich przenoszenie pomiędzy poszczególnymi jego częściami. Składa się z kilku ośrodków (Rys. 1), z których najwyżej położonym jest węzeł zatokowo-predsionkowy. Łączy się on z kolejnym ośrodkiem - węzłem przedsionkowo-komorowym za pomocą pęczków międzywęzłowych (przedniego, środkowego i tylnego). W dalszym przebiegu łącze przedsionkowo-komorowe (tzw. pęczek Hisa) na poziomie komór rozgałęzia się na dwie odnogi - prawą i lewą (Lev 1964). Lewa odnoga pęczka Hisa dzieli się dodatkowo na gałąź przednią i tylną. Ostatnim piętrem układu bodźcoprzewodzącego są włókna Purkiniego, stanowiące końcowe miejsce kontaktu układu bodźcoprzewodzącego z komórkami roboczymi mięśnia sercowego. Komórki robocze mięśnia sercowego zawierają w sobie prążki włókien kurczliwych aktyny i miozyny. Ponadto pomiędzy poszczególnymi komórkami występują niskooporowe połączenia typu *gap junction* pozwalające na swobodne szerzenie się potencjału z komórki na komórkę. Należy zwrócić uwagę, że robocze komórki mięśniowe w odróżnieniu od komórek układu bodźcoprzewodzącego nie posiadają zdolności do samodzielnego generowania impulsów, w związku z czym ich pobudzenie może być jedynie skutkiem pobudzenia przez odpowiednie piętro układu bodźcoprzewodzącego. Dodatkowo impuls szerzący się pomiędzy komórkami mięśniowymi roboczymi rozchodzi się znacznie wolniej niż poprzez układ bodźcoprzewodzący, toteż w prawidłowych warunkach to ten drugi narzuca miejsca, w których dochodzi do pobudzenia. Łącze przedsionkowo-komorowe pełni szczególną rolę w obrębie całego układu bodźcoprzewodzącego. Jest to jedyne miejsce, poprzez które pobudzenie elektryczne może przejść z przedsionków do komór, ponieważ pomiędzy komórkami mięśniowymi przedsionków i komór nie występują wspomniane wcześniej połączenia niskooporowe, toteż każde zaburzenie dotyczące tej struktury wiąże się z pogorszeniem przewodzenia potencjałów w obrębie mięśnia sercowego. Co więcej, impuls podążający z przedsionków do komór ulega czasowemu zwolnieniu w obrębie łącza przedsionkowo-komorowego. Dzięki temu zjawisku zanim pobudzenie dotrze do komór, może objąć całe przedsionki i wywołać ich skurcz tak, aby skurcze przedsionków i komór następowały sekwencyjnie a nie równoczasowo.



**Rys. 1** Schemat budowy układu bodźcoprzewodzącego.

## 2.2 Powolna spoczynkowa depolaryzacja

Jak opisano powyżej, rola układu bodźcoprzewodzącego polega w głównej mierze na generowaniu potencjałów w obrębie mięśnia sercowego, a następnie na ich uporządkowanym przewodzeniu. Automatyzm działania układu bodźcoprzewodzącego jako rozrusznika jest wynikiem zjawiska powolnej spoczynkowej depolaryzacji jedynie w jego komórkach. W błonie komórkowej wyżej wymienionych elementów układu bodźcoprzewodzącego znajdują się stale otwarte kanały wapniowe i sodowe. Dokomórkowy prąd sodowo-wapniowy powoduje stopniowe narastanie potencjału wewnątrzkomórkowego. W momencie przekroczenia potencjału progowego dochodzi do gwałtownego otwarcia kanałów sodowych i depolaryzacji komórki. Pobudzenie szerzy się dalej na kolejne komórki dzięki połączeniom niskooporowym. Wszystkie piętra układu bodźcoprzewodzącego posiadają swój automatyzm, jednakże każde niższe piętro wymaga więcej czasu na osiągnięcie potencjału progowego. W związku z tym w prawidłowych warunkach pobudzenie jest narzucane niżej położonym elementom przez struktury znajdujące się powyżej. W przypadku uszkodzenia nadrzędnych struktur, niższe piętra ujawniają swoje właściwości generowania potencjału rozrusznikowego z niższą częstotliwością. Dla węzła zatokowo-przedsionkowego jest to około 70/min, łącza przedsionkowo-komorowego około 50/min, zaś włókien Purkiniego nawet 30/min (Lev 1964).

## 2.3 Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego

### Rodzaje zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego

Jak opisano powyżej wszelkie zaburzenia obejmujące łącze przedsionkowo-komorowe skutkują pogorszeniem przewodzenia pobudzeń z przedsionków do komór. Mogą to być zjawiska trwałe lub napadowe (na przykład w przebiegu zawału mięśnia sercowego lub jatrogenne - po przedawkowaniu betaadrenolityków), pierwotne lub wtórne. W zależności od stopnia nasilenia tego zjawiska wyróżnia się bloki przedsionkowo-komorowe pierwszego, drugiego oraz trzeciego stopnia (Narula i in. 1971). Ich kliniczna diagnostyka opiera się na analizie zapisu EKG, w którym załamki P są wyrazem pobudzenia elektrycznego przedsionków, zaś zespoły QRS obrazują aktywność elektryczną w komorach serca (Kusumoto i in. 2018). Bloki pierwszego stopnia skutkują spowolnieniem przewodzenia, które zwykle nie niesie za sobą implikacji klinicznych. W EKG obserwujemy wówczas wydłużenie odstępu PQ powyżej normy 200 ms. Dla bloków drugiego stopnia charakterystyczne jest okresowe nieprzewodzenie impulsów z przedsionków do komór (Langendorf i in. 1968). W przypadku typu 1 (periodyka Weckenbacha) dochodzi do stopniowego pogarszania się funkcji przewodniczej łącza przedsionkowo-komorowego (stopniowe wydłużanie się odstępu PQ w EKG) aż do momentu gdy pobudzenie z przedsionków nie zostanie przewodzone do komór (po załamku P nie występuje zespół QRS w EKG). Po tym zjawisku cały cykl rozpoczyna się od początku. W przypadku typu 2 nie ma „objawów prodromalnych” w postaci stopniowego narastania zaburzenia przewodnictwa. Pobudzenie z przedsionków do komór jest przewodzone w sposób przypadkowy (w EKG po części załamków P obserwujemy prawidłowe zespoły QRS, zaś po niektórych załamkach P brak jest następczej odpowiedzi elektrycznej komór, czyli zespołów QRS). Charakterystycznym rodzajem bloku drugiego stopnia typu 2 jest blok 2:1, w którym co drugie pobudzenie z przedsionków jest przewodzone do komór (w EKG na zmianę po co drugim załamku P obserwujemy brak zespołu QRS). Blok trzeciego stopnia oznacza całkowitą utratę funkcji przewodzącej łącza przedsionkowo-komorowego (Lev 1964). W takiej sytuacji pobudzenie elektryczne nie jest przenoszone do komór. Pobudzenie komór jest skutkiem podjęcia aktywności rozrusznika jednego w pięter układu bodźcoprzewodzącego znajdującym się poniżej łącza przedsionkowo-komorowego. Innymi słowy obserwujemy całkowicie niezależną aktywność elektryczną przedsionków i komór (w EKG załamki P i zespoły QRS występują niezależnie od siebie).

### Objawy zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego

Spektrum objawów towarzyszących zaburzeniom przewodzenia przedsionkowo-komorowego jest bardzo szerokie. Nie ma żadnych objawów podmiotowych jednoznacznie wskazujących na uszkodzenie łącza przedsionkowo-komorowego. Indywidualna wrażliwość jest zmienna, zwykle jednak stopień nasilenia patologii odpowiada ciężkości objawów. Bloki pierwszego

stopnia zwykle przebiegają całkowicie bezobjawowo. Blokom drugiego i trzeciego stopnia mogą towarzyszyć łagodne objawy pod postacią zawrotów głowy. Częstym zjawiskiem towarzyszącym bardziej nasilonym zaburzeniom przewodzenia przedsionkowo-komorowego są omdlenia występujące niezależnie od pozycji ciała czy wysiłku fizycznego (Calkins i in. 1995). Największym zagrożeniem jest blok trzeciego stopnia z uwagi na towarzyszącą mu bradykardię. Zastępczy rytm komór rzędu 30/min nie jest w stanie zapewnić efektywnej perfuzji obwodowej, jednocześnie istnieje ryzyko, iż niższe piętra układu bódźcoprzewodzącego nie podejmą funkcji rozrusznika. Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego mają naturalną tendencję do stopniowej progresji.

### **3. Leczenie - przegląd literatury**

#### **3.1 Wskazania do leczenia**

W przypadku zaburzeń wtórnych, leczenie polega na usunięciu przyczyny pierwotnej. Jak już nadmieniono, bloki pierwszego stopnia z uwagi na bezobjawowy i łagodny charakter nie są wskazaniem do leczenia. Pierwotne bloki drugiego stopnia (objawowy typ 1 oraz objawowy i bezobjawowy typ 2) i trzeciego stopnia zawsze wymagają leczenia (Pinsky i in. 1982). Ze względu na brak jednoznacznych objawów wskazujących na patologię w obrębie łąca przedsionkowo-komorowego, rozpoznanie jest stawiane na podstawie zapisu EKG. Metody rozpoznania poszczególnych rodzajów bloków przedsionkowo-komorowych zostały omówione powyżej.

#### **3.2 Dostępne metody**

Aktualnie jedyną metodą skutecznego leczenia powyższych pierwotnych zaburzeń jest zastosowanie elektrostymulacji stałej. Wśród dostępnych technologii najpopularniejszą ścieżką terapeutyczną jest implantacja klasycznego elektrodowego stymulatora serca (Toff i in. 2005). W chwili obecnej zarówno z punktu widzenia ekonomicznego, jak i doświadczenia zabiegowego wybiera się stymulatory jednojamowe (VVI) lub dwujamowe (DDD). Forma stymulacji jest podyktowana dodatkowymi wskazaniami klinicznymi (na przykład w przypadku występowania utrwalonego migotania przedsionków stosowane są stymulatory jednojamowe).

Istnieją także inne, obecnie mniej popularne ze względu na walory finansowe jak i techniczne, formy elektrostymulacji, na przykład stymulator bezelektrodowy umieszczany w prawej komorze serca lub stymulacja pęczka Hisa.

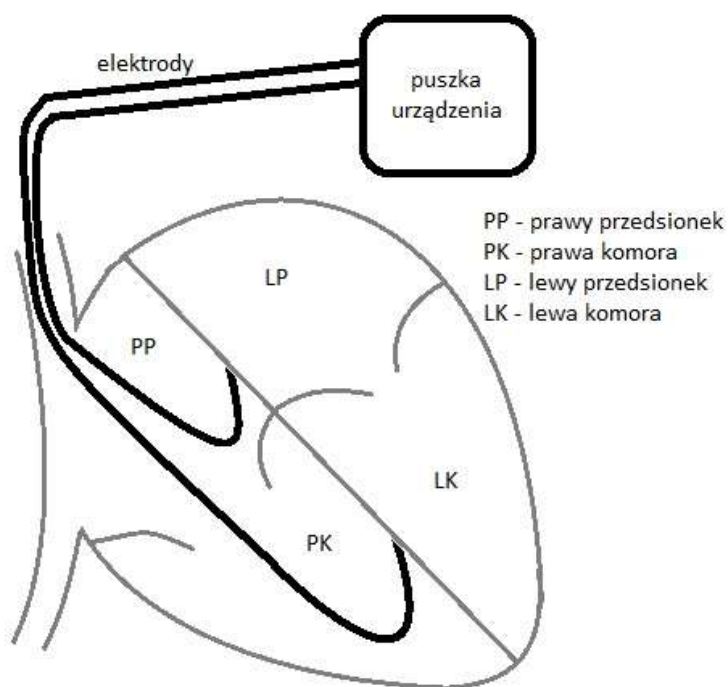
#### **3.3 Stymulatory elektrodowe**

Stymulatory elektrodowe są zbudowane z puszek oraz elektrod. Puszka urządzenia zawierająca baterię oraz układ sterujący pracą stymulatora, jest umieszczana podskórnie na mięśni piersiowym. Elektrody poprzez nakłucie żyły pachowej lub podobojczykowej są przezżylnie lokowane w jamach serca. Jedna elektroda trafia do prawej komory, a druga (obecna w przypadku stymulatorów dwujamowych) do prawego przedsionka (Rys. 2). Wybór optymalnego miejsca do ufixowania końcówki elektrody w mięśniówce serca jest dokonywany w trakcie zabiegu w zależności od sprawdzanych wówczas parametrów. Obwodowe końcówki elektrod są łączone z puszką urządzenia. Umieszczenie elektrody w prawej komorze oraz prawym przedsionku pozwala na pobudzanie tych struktur poprzez przekazywanie potencjału z urządzenia do serca dokładnie w miejscu, w którym końcówka elektrody komunikuje się z mięśniówką serca. Jednocześnie elektrody pełnią także funkcję odbiorczą i przekazują potencjały zarejestrowane lokalnie do puszek urządzeń. Dzięki temu stymulator może analizować potencjały wewnątrzsercowe i w razie obecności pobudzeń własnych nie stosować stymulacji niepotrzebnie. Co więcej, dzięki zastosowaniu odpowiednich algorytmów nowe modele stymulatorów potrafią automatycznie dokonywać potrzebnych pomiarów i dostosowywać do nich pozostałe parametry stymulacji.

Układy stymulujące posiadają trzyliterowe kody. Pierwsza litera oznacza miejsce, w którym dochodzi do pobudzenia (V - komora ang. *ventricle*, A - przedsionek ang. *atrium*, D - obie jamy ang. *dual*, czyli komora i przedsionek, 0 - żadna jama). Druga litera oznacza miejsce, w którego dokonuje się odczytu potencjałów wewnątrzsercowych (analogicznie: V - komora, A - przedsionek, D - obie jamy, czyli komora i przedsionek, 0 - żadna jama). Trzecia litera oznacza tryb pracy stymulatora (I - hamowanie stymulacji przez zarejestrowane własne potencjały, T - wyzwalanie stymulacji



w odpowiedzi na własne potencjały, na przykład stymulacja komór zsynchronizowana z własnym rytmem przedsionka, D - hamowanie stymulacji przez własne potencjały i jednoczesne wyzwalanie stymulacji w odpowiedzi na własne potencjały jak powyżej i 0 - brak wpływu własnych potencjałów na pracę stymulatora). Niektóre stymulatory posiadają także dodatkowo sygnaturę R, która oznacza odpowiedź na własną aktywność fizyczną pacjenta, czyli wzrost rytmu stymulacji w odpowiedzi na ruch naśladujący fizjologiczne mechanizmy występujące w zdrowym sercu. Opisane wcześniej dwa najczęściej stosowane układy stymulujące dwujamowy typu DDD oraz jednojamowy typu VVI oznaczają odpowiednio: DDD - stymulacja obu jam serca, odczyt potencjałów w obu jamach serca, hamowanie stymulacji przez własne potencjały w danej jamie serca i jednoczesne wyzwalanie stymulacji w odpowiedzi na własne potencjały - stymulowanie komory po własnej aktywności elektrycznej przedsionka; VVI - stymulacja komory, odczyt potencjałów wewnątrzsercowych w komorze, hamowanie stymulacji przez zarejestrowane własne potencjały.



**Rys. 2** Schemat budowy i lokalizacji układu stymulującego serce.

#### 4. Podsumowanie

Układ bodźcoprzewodzący serca pełni kluczową rolę w generowaniu oraz przewodzeniu pobudzenia w obrębie mięśnia sercowego. Łącze przedsionkowo-komorowe stanowi ponadto jedyne miejsce, w którym potencjał w przedsionków może zostać przeniesiony do komór. Każda jego patologia skutkuje zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego o różnym nasileniu i objawowości. W chwili obecnej jedyną metodą skutecznego leczenia pierwotnych zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego jest zastosowanie elektrostymulacji stałej. Dostępne układy stymulujące mają prostą relatywnie konstrukcję, a poza bezpośrednim pobudzeniem mięśniówki serca posiadają także właściwości odbiornika i analizatora. Dzięki analizie potencjałów rejestrowanych wewnątrz serca, automatycznemu wykonywaniu pomiarów oraz zastosowaniu odpowiednich algorytmów, możliwy jest optymalny dobór parametrów stymulacji. Dzięki temu obecnie stosowane układy stymulujące potrafią maksymalnie zniwelować objawy wynikające z choroby podstawowej nie generując dodatkowej patologii w obrębie serca.

## 5. Literatura

- Calkins H, Shyr Y, Frumin H i in. (1995) The value of the clinical history in the differentiation of syncope due to ventricular tachycardia, atrioventricular block, and neurocardiogenic syncope. *The American journal of medicine* 98(4): 365-373.
- Narula OS, Scherlag BJ, Samet P I in. (1971). Atrioventricular block: localization and classification by His bundle recordings. *The American journal of medicine* 50(2): 146-165.
- Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C i in. (2018) 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, CIR-0000000000000628.
- Langendorf R, Pick A. (1968) Atrioventricular block, type II (Mobitz) — its nature and clinical significance. *Circulation* 38(5): 819-821.
- Lev M. (1964). Anatomic basis for atrioventricular block. *The American journal of medicine* 37(5): 742-748.
- Lev M. (1964) The normal anatomy of the conduction system in man and its pathology in atrioventricular block. *Annals of the New York Academy of Sciences* 111(3): 817-829.
- Lev M (1964) The pathology of complete atrioventricular block. *Progress in cardiovascular diseases* 6(4): 317-326.
- Pinsky WW, Gillette PC, Garson A i in. (1982) Diagnosis, management, and long-term results of patients with congenital complete atrioventricular block. *Pediatrics* 69(6): 728-733.
- Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. (2005) Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *New England Journal of Medicine* 353(2): 145-155.

## **16. Optymalizacja wzorca oddechowego pacjenta jako istotny element kompleksowego postępowania fizjoterapeutycznego**

Optimalization of patient's breathing pattern as an important part of comprehensive physiotherapeutic approach

Śliwiński Maciej<sup>(1)</sup>, Hałoń-Gołąbek Małgorzata<sup>(1)</sup>, Zaręba Wojciech<sup>(1)</sup>, Hansdorfer-Korzon Rita<sup>(1)</sup>, Korzon Aleksandra<sup>(2)</sup>, Pietrzak Jakub<sup>(3,4)</sup>, Moćkun Joanna<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> Zakład Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny.

<sup>(2)</sup> Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>(3)</sup> Katedra Pielęgniarstwa, Zakład Pielęgniarstwa Położniczo – Ginekologicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>(4)</sup> Katedra Pielęgniarstwa, Zakład Pielęgniarstwa Anestezjologicznego i Intensywnej Opieki, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

Opiekun naukowy: Rita Hansdorfer-Korzon

Śliwiński Maciej: sliwmaciek@gmail.com

Słowa kluczowe: Przepona, oddychanie, ból kręgosłupa, zaburzenia oddychania, fizjoterapia

### **Streszczenie**

Przepona pełni dualistyczną funkcję jako mięsień oddechowy oraz stanowi istotny element wchodzący w skład kompleksu stabilizującego tułów. Badania z zastosowaniem elektromiografii oraz dynamicznego rezonansu magnetycznego potwierdzają udział przepony w mechanizmach stabilizacji tułowia. Wyniki innych badań wskazują na współwystępowanie zależności pomiędzy pozycją wyjściową i zdolnościami kurczliwymi a występowaniem bólu u osób z dolegliwościami bólowymi kręgosłupa. Istnieją w literaturze fizjoterapeutyczne testy funkcjonalne do oceny wzorca oddechowego oraz pracy posturalnej przepony. Postępowanie fizjoterapeutyczne wymaga rozszerzenie standardowej oceny oddychania o ocenę wzorca oddechowego podczas wykonywania testów motorycznych jako sprawdzenia integracji funkcji oddechowej z funkcją stabilizacyjną. Ocena i reedukacja wzorca oddechowego powinna zajmować miejsce w procesie postępowania fizjoterapeutycznego. Będzie wiązać się ona również z optymalizacją funkcjonowania przepony oraz innych mięśni oddechowych, co może nieść za sobą pozytywne efekty w przypadku występowania dolegliwości bólowych kręgosłupa.

### **1. Wstęp**

Fizjoterapeuta w swojej pracy zawodowej zajmuje się w głównej mierze dysfunkcjami w obrębie narządu ruchu. Jednak, że wieloczynnikowa etiologia zaburzeń aparatu ruchu wymusza na specjalistę szerokie spojrzenie na istniejący problem pacjenta nie tylko przez pryzmat stawów czy łańcuchów mięśniowo – powięziowych, ale również poprzez istniejące powiązania dysfunkcji z możliwymi wpływami z innych układów np. układu oddechowego. W tym przypadku potwierdzeniem tego jest fakt, że przepona pełni dualistyczną funkcję mięśnia oddechowego oraz stanowi istotny element wchodzący w skład kompleksu stabilizującego tułów (Chaitow i in. 2014). Warto pamiętać, że niektóre mięśnie oddechowe biorą też udział w generowaniu ruchów np. kończących górnych oraz mogą wpływać na zmianę ustawienia obręczy barkowej, co również w przypadku ich przeciążenia może wiązać się z manifestacją dolegliwości w obrębie górnego kwadrantu (Chaitow i in. 2014). W praktyce klinicznej możemy spotkać się ze stanem określanym jako czynnościowe zaburzenia oddechowe mogące współwystępować z dolegliwościami bólowymi kręgosłupa (Beeckmans i in. 2016). Jest to sytuacja, w której dochodzi do zmian w fizjologicznych parametrach dotyczących funkcji oddechowej nie będących wynikiem jednostki chorobowej, stanowiąc zespół objawów (Chaitow i in. 2014). Podczas postępowania terapeutycznego trzeba pamiętać, że czynnościowe zaburzenia oddechowe obejmują wiele aspektów oraz posiadają bardzo szerokie spektrum

manifestacji klinicznych (Chaitow i in. 2014). Należy mieć świadomość, że mogą one w negatywny sposób oddziaływać na mechanizmy stabilizacji tułowia stanowiąc istotny czynnik indukujący powstawianie dolegliwości bólowych w obrębie narządu ruchu, będących przyczyną poszukiwania pomocy specjalistycznej przez pacjenta. Mogą stanowić one pierwotną przyczynę istniejących dolegliwości lub być jedną z bardzo istotnych przyczyn, co terapeuta powinien mieć na uwadze podczas przeprowadzania procesu diagnostycznego. Fizjoterapeuta również powinien zdawać sobie sprawę, że prezentowane przez pacjenta manifestacje kliniczne zaburzeń są wyrazem przekroczenia potencjału adaptacyjnego za utrzymanie którego odpowiedzialna jest wiele czynników od wydolności na poziomie struktur miesniowo-powięziowych do możliwych wpływów o charakterze psychosomatycznym.

## **2. Opis zagadnienia**

Jednym z elementów bezpośrednio łączących funkcję oddechową z mechanizmami stabilizacji tułowia jest przepona oddechowa. Koniugacja między wyżej wskazanymi aspektami istnieje na poziomie połączeń anatomicznych oraz poprzez mechanizmy funkcjonowania tego największego mięśnia wdechowego. Warto nadmienić, że mięsień ten stanowi przegrodę oddzielającą jamę klatki piersiowej od jamy brzusznej, przez co stanowi istotny element strukturalny obu wyżej wymienionych przestrzeni. Posiada on rozbudowane połączenia łącznotkankowe, które determinują bezpośredni kontakt z elementami klatki piersiowej, kręgosłupa piersiowo – lędźwiowego oraz z okolicznymi narządami, co powoduje że jego praca oraz stan napięcia może oddziaływać na okoliczne struktury i *vice versa* wskazane elementy mogą wpływać na funkcję przepony. Nadrzędną rolą pełnioną przez przeponę jest funkcja oddechowa. Może ona być spełniona dzięki unikalnej budowie anatomicznej, specyficznej pracy mechanicznej podczas skurczu i rozkurczu oraz powiązaniom tego mięśnia, za pomocą których ma połączenie z opłucną (Lessa i in. 2016). Podczas aktu wdechu komponent mięśniowy przepony ulega skróceniu, w wyniku czego dochodzi do ogonowego przemieszczenia środka ścięgniętego, czego wynikiem jest trójplaszczynowa zmiana wymiarów klatki piersiowej, co umożliwia optymalną pracę płuc i aspirację powietrza. Warto nadmienić, że utrzymanie funkcji oddechowej na poziomie fizjologii nie jest warunkowane jedynie przez prawidłową mechanikę przepony, ale również poprzez właściwe działanie mięśni oddechowych w relacjach synergistyczno – antagonistycznych. Do tego warto wspomnieć o wymaganym optymalnym napięciu struktur łącznotkankowych w obrębie jam ciała, czy powiezi powiązanej z mięśniami oddechowymi, co w przypadku dysfunkcji na tym poziomie może zwrócić negatywnie oddziaływać na funkcję oddechową. Z drugiej strony wydolne mechanizmy stabilizacji tułowia jak i oddychanie są w znacznym stopniu wypadkową aktywności mięśniowej koordynowanej z poziomu centralnego układu nerwowego. Istotnym elementem biorącym udział w tych mechanizmach jest praca przepony oddechowej. Mięsień ten oprócz znaczącego udziału w akcie oddychania zapewnia również stabilność podczas ruchów kończyn czy utrzymywania postawy ciała (Chaitow i in. 2014).

## **3. Przegląd literatury**

Hipoteza odnosząca się do powiązania funkcji przepony oddechowej z zaburzeniami mechanizmów stabilizacji tułowia oraz dolegliwości bólowych na poziomie kręgosłupa ze zmianami funkcji oddechowej znajduje swoje potwierdzenie w literaturze. W jednej z prac dokonano oceny elektromiograficznej części żebrowej przepony oddechowej, mięśni brzucha oraz mięśni wchodzących w skład prostownika grzbietu. Dodatkowo oceniane były zmiany ciśnienia w obrębie jamy brzusznej. Zmienne rejestrowane były podczas ruchów kończyn górnych z towarzyszącym oddychaniem. Uzyskane wyniki wskazały, że podczas ruchów kończyn górnych przepona oraz mięsień poprzeczny brzucha były tonicznie aktywne, a ich poziom napięcia modulowany był w zależności od fazy oddechowej. Toniczna aktywność tych mięśni hamuje globalny wdechowy ruch w obrębie elementów klatki piersiowej, w wyniku czego dochodzi również do zwiększenia ciśnienia w obrębie jamy brzusznej, co powiązane jest z poprawą stabilności tułowia. Potwierdza to stwierdzenie, że przepona wraz z mięśniem poprzecznym przyczynia się do kontroli stabilności tułowia oraz funkcji oddechowej (Hodges i Gandevia 2000).

Kolar i in. dokonali oceny aktywności przepony za pomocą aktywnego rezonansu magnetycznego oraz badania elektromiograficznego. Ewaluacja polegała na analizie ruchu przepony podczas swobodnego oddechu oraz w przypadku intencjonalnego wstrzymania oddechu na końcu fazy wydechowej. W badaniu wzięło udział 16 osób. Uzyskane wyniki potwierdzają, że przepona nie pełni jedynie funkcji oddechowej i może być woluncjonalnie aktywowana niezależnie od fazy oddechu. Ruch pojawiający się podczas wstrzymania powietrza, które następowało po fazie wydechowej jest wynikiem skurczu jej komponenty mięśniowej. Badanie to potwierdza fakt że, istnieje możliwość skurczu przepony, który jest w pewnym stopniu niezależny od rytmu oddechowego co, wskazuje na istnienie innych funkcji pełnionych przez ten mięsień niż tylko udział w akcji wentylacji. Fakt istnienia możliwości generowania napięcia niesie za sobą możliwość wykorzystania tego elementu w procesie prowadzenia terapii (Kolar i in. 2009).

Kolar i in. (Kolar i in. 2010) przeprowadzili badanie pod kątem oceny funkcji oddechowej i stabilizacyjnej przepony. W tym celu wykorzystany został również dynamiczny rezonans magnetyczny, na podstawie którego oceniana była pozycja wyjściowa przepony oraz zakres jej ruchomości podczas swobodnego oddychania i izometrycznego zgięcia kończyn górnych lub dolnych wraz z oddechem. W badaniu wzięło udział trzydzieści osób, u których nie zostały zdiagnozowane choroby powiązane z układem oddechowym mogące negatywnie wpływać na funkcję respiracji. Uzyskane wyniki wskazują na statystycznie istotnie niższe ustawienie przepony podczas pracy kończynami względem swobodnego oddychania w fazie wdechowej. Warty zaznaczenia jest fakt, że dla pozycji wydechowej tylko praca kończynami dolnymi doprowadziła do obniżenia pozycji przepony, co wynika z jej skurczu. Wyżej uzyskane wyniki potwierdzają stwierdzenie, że przepona pełni dualistyczną funkcję podczas generowania ruchów oddechowych przy jednoczesowej aktywacji tonicznej w celu stabilizacji tułowia w czasie ruchów kończyn. Na uwagę zasługuje zastosowanie nowoczesnych metod diagnostycznych w postaci aktywnego rezonansu magnetycznego. Istotnym doniesieniem zdaje się również być aspekt mówiący o tym, że tylko generowanie napięcia w obrębie kończyn dolnych w fazie wydechowej powoduje statycznie istotne obniżenie pozycji przepony. Na tej podstawie można wnioskować, że ruchy kończyn dolnych stawiają wyższe wymagania przeponie w funkcji stabilizacyjnej, co może nieść za sobą wyższy poziom ryzyka rozwinięcia dolegliwości w obrębie dolnego kwadrantu tułowia w przypadku zaburzeń funkcjonowania tego mięśnia. Na tej podstawie wydaje się być słusznym objęcie szczególną uwagą kompleksu łądźwiowo miednicznego z funkcją przepony włącznie podczas procesu diagnostycznego w przypadku istnienia dolegliwości bólowych w obrębie tułowia. Jednakże postępowanie diagnostyczne powinno opierać się nie tylko na testach funkcjonalnych czy ewaluacji manualnej ale również na ocenie sposobu oddychania pacjenta w celu identyfikacji zaburzeń na tym poziomie.

Zespół badawczy również pod przewodnictwem profesora Kolar'a dokonał oceny ustawienia przepony oraz jej ruchomości podczas pracy kończyn, podobnie jak w badaniu opisanym powyżej. Tym razem jednak porównane zostały osoby, które odczuwały dolegliwości bólowe odcinka łądźwiowo – krzyżowego kręgosłupa w liczbie osiemnastu z osobami zdrowymi w liczbie dwudziestu dziewięciu. Zespół wykorzystał dynamiczny rezonans magnetyczny oraz pomiary spirometryczne. Wyżej wymienione parametry oceniane były podczas swobodnego oddychania oraz izometrycznego zgięcia kończyn górnych oraz dolnych wraz z oddechem. Wyniki wskazały statystycznie wyższą pozycję przepony oraz mniejszy zakres ruchu przepony podczas izometrycznego zgięcia kończyn u pacjentów z dolegliwościami bólowymi kręgosłupa względem grupy kontrolnej (Kolar i in. 2012). Uzyskane rezultaty wskazują na współwystępowanie zaburzeń w pozycji wyjściowej przepony oraz jej kurczliwości u pacjentów z dolegliwościami bólowymi kręgosłupa. Stawia to nieprawidłowe działanie przepony jako jeden z czynników mogących być ważnym elementem przyczyniających się do powstawania dolegliwości bólowych kręgosłupa. Doniesienia te niosą za sobą szereg implikacji klinicznych. Z jednej strony można domniemać, że pojawiające się dysfunkcje oddechowe mogą negatywnie wpływać na czynną stabilizację w obrębie kręgosłupa. Z drugiej jednak strony istniejące deficyty na poziomie tułowia mogą zaburzać funkcję przepony poprzez zwiększenia jej tonicznego napięcia, co będzie utrudniało jej prawidłową funkcję podczas aktu oddechu.

Mając na uwadze wszystkie wyżej wymienione informacje, prawdziwym wydaje się być stwierdzenie mówiące o tym, że w procesie diagnostycznym niezbędne jest by dokonać oceny funkcji

oddechowej poprzez zwrócenie uwagi na charakterystyczne elementy powiązane z prawidłową aktywacją przepony oraz sprawdzenia jej prawidłowego udziału w mechanizmach posturalno – stabilizacyjnych (Chaitow i in. 2014).

Ocenę funkcji oddechowej przepony można dokonać poprzez obserwację sposobu oddychania pacjenta, który znajduje się w pozycji siedzącej na krawędzi kozetki bez podparcia kończyn górnych. Ewaluację można przeprowadzić również w pozycji leżenia tyłem. W pierwszej kolejności ocenić można swobodne dychanie. W idealnej sytuacji podczas wdechu dochodzi do translacji przedniej mostka wraz z rozszerzeniem przestrzeni międzyżebrowych, powiększenia wszystkich trzech wymiarów w obrębie dolnego otworu klatki piersiowej oraz ruchu wyprostu w odcinku piersiowym kręgosłupa. Wyrazem braku nadmiernej aktywacji pomocniczych mięśni wdechowych będzie ruch mostka ku przodowi bez jego translacji w kierunku kranialnym. Przy wydechu ma miejsce odwrócenie kierunków wyżej wymienionych ruchów. Kolejnym ważnym aspektem będącym wykładnikiem prawidłowej aktywacji przepony, który trzeba poddać ocenie jest ruchomość powłok brzusznych. Podczas wdechu ruch powłok powinien być palpacyjnie wyczuwalny od poziomu linii pośrodkowej w kierunku bocznym aż do okolic pachwin i spojenia łonowego (Chaitow i in. 2014). Odnotowanie wyżej wymienionych elementów podczas badania wskazuje na zachowanie prawidłowej funkcji przepony podczas wentylacji (Hising-Kuo i in. 2009). Kolejnym etapem ewaluacji jest ocena możliwości korekcji nieprawidłowości wzorca oddechowego w przypadku ich istnienia podczas obserwacji spontanicznego oddechu. Korekcję prowadzi się poprzez manualne oraz werbalne bodźce mające na celu torowanie prawidłowego wzorca wentylacji. W sytuacji kiedy reedukacja przeprowadzona przez badającego doprowadza do wyłączenia kompensacji i wykorzystania przez pacjenta prawidłowego oddychania stanowi to pozytywny czynnik prognostyczny.

Badanie przeprowadzone przez Roussel i in. (Roussel i in. 2009) miało na celu sprawdzenie wzorca oddechowego u pacjentów z dolegliwościami bólowymi odcinka lędźwiowego kręgosłupa względem grupy kontrolnej. Wzorzec oddychania oceniany był w spoczynku podczas swobodnego i głębokiego oddechu oraz w czasie wykonywania testów ruchowych w postaci opuszczania kolana w leżeniu tyłem, czy unoszenia prostej nogi również w leżeniu tyłem. Badający dokonywał oceny wizualnej oraz palpacyjnej powłok brzusznych oraz okolicy klatki piersiowej. Oddychanie torem dolnożebrowym uznane było przez autorów za prawidłowy wzorzec oddechowy. Uzyskane wyniki sugerują, że więcej niż połowa pacjentów z dolegliwościami bólowymi odcinka lędźwiowego kręgosłupa miała zaburzony wzorzec oddechowy podczas testowania motorycznego. Autorzy sugerują, że stan ten może wynikać z zaburzenia funkcji oddechowej przepony w wyniku wymuszenia jej zwiększonej aktywności tonicznej mającej na celu dodatkową stabilizację tułowia w przypadku niewydolności innych mechanizmów utrzymujących stabilność. Doniesienia te rzucają inne światło na testowanie wzorca oddechowego względem podejścia, które znaleźć można chociażby w części dostępnej literatury osteopatycznej. U pacjentów z dolegliwościami bólowymi kręgosłupa badanie wzorca oddechowego podczas zadań motorycznych może sugerować występowanie zaburzeń powiązanych z funkcją przepony, co stanowić może kliniczną ocenę bez wykorzystania aktywnego rezonansu magnetycznego czy badania elektromiograficznego. Wydaje się, że pozytywny wynik testowania będzie wskazywał na uwikłanie nadmiernego mechanizmu napięcia przepony podczas stabilizacji tułowia.

Profesor Kolar twórca metody DNS (Dynamic Neuromuscular Stabilization) proponuje formę oceny funkcji posturalnej przepony. Badanie przepony przeprowadza się w pozycji siedzącej. Fizjoterapeuta znajduje się za plecami pacjenta, wykonując palpacę bocznych aspektów ściany brzucha, tak by kciuki znajdowały się po stronie grzbietowej a reszta palców lokalizowała się po stronie brzusznej. Pacjent proszony jest o wstrzymanie oddechu, następnie o intencjonalne rozciągnięcie tylna - bocznych aspektów ściany tułowia, na której znajdują się kciuki badającego wywierające opór, co jest wynikiem skurczu przepony oddechowej. W sytuacji prawidłowej aktywacji przepony dochodzi do wzrost ciśnienia w jamie brzusznej, czego wynikiem jest symetryczny ruch z taką samą siłą po prawej i lewej stronie (Chaitow i in. 2014). Nieprawidłowości świadczące o zaburzeniu funkcji posturalnej, które mogą zostać odnotowane obejmują zupełny asymetryczny ruch oraz różnicę siły z jaką powłoki brzuszne naciskają na kciuki po prawej i lewej

stronie, obustronne osłabienie ruchu bocznego powłok brzusznych, nadmierną aktywację mięśni brzucha podczas testowania lub pojawienie się ruchu przodopochylenia miednicy (Chaitow i in. 2014).

Mięśnie takie jak przepona, mięsień poprzeczny brzucha czy grupa mięśni dna miednicy stanowią elementy wspierające mechanizmy kontroli motorycznej oraz posturalnej, ale z drugiej strony biorą one udział w oddychaniu. Aktywność oddechowa tych mięśni musi być zintegrowana z zapewnieniem funkcji stabilizacji tułowia w warunkach statycznych jak i dynamicznych w sytuacji ruchów kończyn czy tułowia (Chaitow 2004; Rosalba 2009). Perri i Halford ( Perri i Halford 2004) oceniali korelację między występowaniem dolegliwości bólowych kręgosłupa szyjnego a zaburzeniami wzorca oddechowego. Korelacja bólu w kręgosłupie szyjnym z oddychaniem torem piersiowym była statystycznie istotna. Autorzy podkreślają że, ocena i reedukacja funkcji oddechowej nie może zostać przeoczona w procesie terapeutycznym.

#### **4. Podsumowanie i wnioski**

Funkcja oddechowa nierozzerwalnia związana jest z mechanizmami stabilizacji tułowia co wymusza na fizjoterapeucie zwrócenie uwagi na zagadnienie funkcji oddechowej pacjenta w sytuacji kiedy ma do czynienia z dolegliwościami bólowym kręgosłupa. Wynika to z faktu pełnienia przez przeponę dualistycznej funkcji w której powinna istnieć równowaga między toniczną aktywacją w pracą koncentryczno - ekscentryczną. Balans powinien obejmować również pracę mięśni brzucha względem przpony oraz dna miednicy podczas oddychania jak i również w funkcji stabilizacji tułowia. W sytuacji występowania dolegliwości bólowych kręgosłupa lędźwiowego dochodzi do zaburzenia kontroli motorycznej w obrębie dolnego kwadrantu, co może wiązać się z deficytami prawidłowego funkcjonowania wyżej wymienionych mięśni. Ocena i reedukacja oddechowa będzie wiązała się z optymalizacją funkcjonowania przepony oraz innych mięśni oddechowych, co może nieść za sobą pozytywne efekty w przypadku występowania dolegliwości bólowych kręgosłupa. Warto jednak zwrócić uwagę na wieloczynnikowy aspekt problemu dolegliwości odcinka lędźwiowego kręgosłupa w, którym to istniejące dolegliwości są wynikiem kombinacji wielu czynników od problemu natury mechanicznej, neurologicznej czy psychologicznej. Istniejąca ewidencja naukowa potwierdza połączenie między oddychaniem a mechanizmami stabilizacji tułowia, co stanowi wskazanie na zaburzenia oddechowe jako jeden z aspektów mogący mieć udział w patomechanizmie dolegliwości. Toteż optymalizacja wzorca oddechowego powinna znaleźć swoje miejsce w protokołach postępowania fizjoterapeutycznego. Badanie wzorca oddechowego proponowane przez kanony medycyny osteopatycznej czy metodę DNS może stanowić punkt wyjścia dla fizjoterapeutów chcących wdrażać do postępowania terapeutycznego elementów optymalizacji dla oddechowego. W żadnym wypadku terapia oddechowa nie powinna stanowić jedynego narzędzia terapeutycznego. Element ten powinien zajmować miejsce równorzędne wraz z innymi elementami diagnostyki fizjoterapeutycznej oraz terapii.

#### **5. Wnioski**

- a) Znajomość fizjologii oddychania oraz powiązań anatomiczno – kinezyjologicznych między aparatem ruchu a układem oddechowym wydaje się być niezbędnym elementem wiedzy fizjoterapeutów
- b) Pełnienie funkcji oddechowej przez przeponę połączone jest nierozzerwalnie z funkcją posturalną oraz stabilizacyjną. Znajomość tego faktu wymusza na specjalistę zwrócenie uwagi na funkcję oddechową również w przypadku pacjentów z dysfunkcjami w obrębie kręgosłupa.
- c) W przypadku występowania dolegliwości bólowych kręgosłupa dochodzi do zmiany w pozycji wyjściowej przepony oraz jej kurczliwości.
- d) Istniejąca współzależność między oddychaniem a mechanizmami stabilizacji tułowia stawia zaburzenia oddechowe jako jeden z potencjalnych czynników mogący mieć udział w patomechanizmie dolegliwości bólowych kręgosłupa.

- e) Ocena i reedukacja wzroca oddechowego powinna zajmować miejsce w procesie postępowania fizjoterapeutycznego. Będzie wiązać się ona również z optymalizacją funkcjonowania przepony oraz innych mięśni oddechowych, co może nieść za sobą pozytywne efekty w przypadku występowania dolegliwości bólowych kręgosłupa.

## **6. Literatura**

- Beeckmans N, Vermeersch A, Lysens R (2016) The presence of respiratory disorders in individuals with low back pain: A systematic review. *Manual Therapy* 26: 77-86.
- Chaitow L (2004) Breathing pattern disorders, motor control, and low back pain. *International Journal of Osteopathic Medicine* 7(1): 33-40.
- Chaitow L, Bradley D, Gilbert C (2014) *Recognizing and Treating Breathing Disorders: a multidisciplinary approach. Edition II* London: Churchill Livingstone Elsevier.
- Hsing-Kuo W, Tung-Wu L, Rong-Jiuan L i in. (2009) Relationship between Chest Wall Motion and Diaphragmatic Excursion in Healthy Adults in Supine Position. *Journal of the Formosan Medical Association* 108(7): 577–586.
- Hodges PW, Gandevia SC (2000) Changes in intra-abdominal pressure during postural and respiratory activation of the human diaphragm. *Journal of Applied Physiology* 89(3): 967-976 .
- Kolar P, Neuwirth J, Sanda J i in. (2009) Analysis of Diaphragm Movement during Tidal Breathing and during its Activation while Breath Holding Using MRI Synchronized with Spirometry. *Physiological Research* 58: 383-392.
- Kolar P, Sulc J, Kncyl M i in. (2012) Postural Function of the Diaphragm in Persons With and Without Chronic Low Back Pain. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy* 42(4): 296-393.
- Kolar P, Sulc J, Kncyl M i in. (2010) Stabilizing function of the diaphragm: dynamic MRI and synchronized spirometric assessment. *Journal of Applied Physiology* 109(4): 1064-1071.
- Lessa TB, De Abreu DK, Bertassoli BM i in. (2016) Diaphragm: A Vital Respiratory Muscle in Mammals. *Annals of anatomy* 205:122–127.
- Perri MA, Halford E (2004) Pain and faulty breathing: a pilot study. *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 8(4): 297-306.
- Rosalba C (2009) The functions of breathing and its dysfunctions and their relationship to breathing therapy. *International Journal of Osteopathic Medicine* 12(3): 78-85.
- Roussel N, Nijs J, Truijzen S i in. (2009) Altered breathing patterns during lumbopelvic motor control tests in chronic low back pain: a case–control study. *European Spine Journal* 18(7): 1066-1073.



## **17. Znaczenie kinezyterapii w kompleksowym leczeniu fizjoterapeutycznym pacjentek po mastektomii**

The importance of kinesitherapy in comprehensive physiotherapeutic treatment of patients after mastectomy.

Śliwiński Maciej <sup>(1)</sup>, Zaręba Wojciech<sup>(1)</sup>, Hansdorfer-Korzon Rita <sup>(1)</sup>, Ostrowska Paulina <sup>(1)</sup>, Korzon Aleksandra <sup>(2)</sup>, Pietrzak Jakub <sup>(3,4)</sup>, Moćkun Joanna <sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> Zakład Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny.

<sup>(2)</sup> Gdański Uniwersytet Medyczny.

<sup>(3)</sup> Katedra Pielęgniarstwa, Zakład Pielęgniarstwa Położniczo – Ginekologicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny.

<sup>(4)</sup> Katedra Pielęgniarstwa, Zakład Pielęgniarstwa Anestezjologicznego i Intensywnej Opieki, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny.

Opiekun naukowy: Rita Hansdorfer-Korzon

Śliwiński Maciej: [slimaciek@gmail.com](mailto:slimaciek@gmail.com)

Słowa Kluczowe: kontrola motoryczna, leczenie operacyjne, rak piersi, fizjoterapia

### **Streszczenie**

Rak piersi stanowi znaczny problem medyczny w grupie zachorowań kobiet na nowotwory. Dane z roku 2008 wskazują na to, że wśród kobiet mieszkających na terenie Unii Europejskiej to właśnie nowotwór piersi stanowi aż 30% ogólnej liczby zachorowań na choroby nowotworowe (Didkowska i Wojciechowska 2013). Prowadzone leczenie chirurgiczne w postaci mastektomii nie pozostaje bez wpływu na stan funkcjonowania kompleksu barkowego. Wśród możliwych powikłań można wyróżnić wystąpienie dolegliwości bólowych w obrębie górnego kwadrantu ciała, ograniczeniu ruchomości kompleksu barkowego czy wystąpienia obrzęku limfatycznego w obrębie części wolnej kończyny oraz klatki piersiowej. Dostępna obecnie literatura wskazuje na szereg pozytywnych efektów wynikających ze stosowania kinezyterapii w postępowaniu z pacjentkami po mastektomii. Odpowiednio dobrane zadania terapeutyczne mieszczące się w ramach kinezyterapii stanowią skuteczne narzędzie redukujące dolegliwości bólowe, poprawiające ruchomość czynną oraz bierną stawów kompleksu barkowego wraz z reedukacją motoryczną co pozytywnie wpływa na funkcję kończyny górnej. Kinezyterapia stanowi niezbędny i równorzędny element terapii kobiet po przebytych operacyjnym leczeniu raka piersi. Równoczesne stosowanie terapii ruchowej, kompleksowej terapii przeciwobrzękowej, edukacji pacjentek oraz uzupełnienia postępowania o oddziaływania innych specjalistów zajmujących się opieką zdrowotną wydaje się być podejściem niosącym najwięcej korzyści dla pacjentek przez co możliwym jest osiągnięcie maksymalizacji nadrzędnego efektu terapeutycznego w postaci poprawy jakości życia.

### **1. Wstęp**

Rak piersi stanowi istotny problem medyczny w grupie zachorowań kobiet na nowotwory. Dane z roku 2008 wskazują na to, że wśród kobiet mieszkających na terenie Unii Europejskiej to właśnie nowotwór piersi stanowi aż 30% ogólnej liczby zachorowań na choroby nowotworowe. Przewiduje się, że jeśli chodzi o populację kobiet w Polsce na przestrzeni piętnastu lat może dojść do znacznego zwiększenia liczby zachorowań (Didkowska i Wojciechowska 2013). Oddziaływanie lecznicze, któremu poddane są pacjentki obejmuje szerokie spektrum procedur, w tym leczenie chirurgiczne, co stanowi istotny fakt dla fizjoterapeuty prowadzącego w późniejszym czasie postępowanie usprawniające. Postępowanie chirurgiczne w przebiegu leczenia raka piersi może obejmować oddziaływanie w obrębie samej piersi, czy również okolicznych węzłów chłonnych. Czasem może być wspomagane leczeniem w formie radioterapii stosowanej na różnych etapach. Operacja może zostać przeprowadzona w postaci zabiegu oszczędzającego, gdzie obejmować będzie

jedynie fragment piersi lub może być dokonana resekcja całego gruczołu. Ta sama sytuacja dotyczy węzłów chłonnych pachowych, które mogą zostać usuwane w różnym stopniu. Część pacjentek poddaje się również zabiegom rekonstrukcji w różnej formie (Winczura i in. 2013). Dla fizjoterapeuty informacja o sposobie przeprowadzonego leczenia operacyjnego będzie bardzo istotna. Wybrane formy oddziaływania chirurgicznego będą determinowały ryzyko wystąpienia określonych powikłań. Wśród nich można wyróżnić wystąpienie dolegliwości bólowych w obrębie górnego kwadrantu ciała, ograniczeniu ruchomości kompleksu barkowego – częstość na poziomie 48% (Sugden i in. 1998) czy wystąpienia obrzęku limfatycznego w obrębie części wolnej kończyny oraz klątki piersiowej. Częstość występowania obrzęku określana jest na około 30% jednak wartość ta waha się między 2% a 89% (Hayes i in. 2008). Wyżej wymienione powikłania stanowiąc będą czynniki obniżające jakość życia pacjentek cierpiących na nowotwór piersi (Tait i in. 2018). Powikłania te będą również powodem poszukiwania pomocy pacjentek również w gabinecie fizjoterapeuty, który powinien podjąć wielokierunkowe postępowanie lecznicze, obejmujące między innymi redukcję dolegliwości bólowych, zmniejszenie obrzęku limfatycznego czy poprawę ruchomości oraz jakości ruchu kończyny górnej. Dla wyżej wymienionych aspektów istotnym elementem postępowania terapeutycznego wydaje się być kinezyterapia oparta na reedukacji ruchu w obrębie dysfunkcyjnych elementów kończyny górnej oraz jej obręczy.

## **2. Opis zagadnienia**

Prowadzone leczenie chirurgiczne w postaci mastektomii nie pozostaje bez wpływu na stan funkcjonowania kompleksu barkowego. Zachowanie prawidłowej funkcji kończyny górnej wymaga optymalnego współdziałania wszystkich połączeń stawowych oraz mięśni w obrębie obręczy kończyny górnej jak i jej części wolnej. Nie bez wpływu dla ruchów kończyny jest występowanie obrzęku limfatycznego. Problematyka w tego zaganiania w kanonach dzisiejszego postępowania fizjoterapeutycznego jest realizowana poprzez stosowanie kompleksowej terapii przeciwobrzękowej. To właśnie obrzęk limfatyczny w obiegowej opinii kojarzony jest jako główny problem u kobiet po mastektomii. Jednakże podczas prowadzenia fizjoterapeutycznej oceny funkcjonalnej, terapeuta może natrafić na inne dysfunkcje w obrębie kończyny górnej mogące wynikać z istniejącego ograniczenia rozciągliwości elementów kurczliwych oraz niekurczliwych, będących efektem powikłań jatrogennych w postaci blizn, zrostów czy deficytów w sile mięśni oraz ich aktywacji (Sugden i in. 1998). Tak więc te aspekty również powinny znaleźć miejsce w procesie diagnostyczno-terapeutycznym. Jednak elementy te często są stawiane na dalszym miejscu względem problematyki obrzęku limfatycznego, przez co mogą być w pewnym stopniu zaniedbane. Podczas diagnostyki fizjoterapeutycznej w ujęciu szczegółowym terapeuta powinien zwrócić uwagę na ocenę stawu ramiennie-łopatkowego, połączeń stawowych obojczyka, połączenia łopatkowo-piersiowego oraz odcinka szyjnego i piersiowego kręgosłupa. Celem prowadzonej później kinezyterapii jest zwiększenie zakresów ruchów czynnych, reedukacji ruchu w przypadku występowania zaburzeń kontroli motorycznej oraz zwiększenia parametrów wytrzymałościowych oraz siłowych pracy mięśniowej. Tait i in. stosują protokół postępowania opierający się na wprowadzeniu ćwiczeń czynnych wolnych zaraz po zabiegu. Etap ten trwa do uzyskania pełnej aktywnej ruchomości w obrębie kompleksu barkowego, po czym wprowadza się ćwiczenia wzmacniając przez okres 6-8 tygodni. Autorzy nie wspominają o aspekcie reedukacji ruchu niekontrolowanego i poprawy parametrów kontroli motorycznej determinujących funkcję kończyny górnej. Należy mieć na uwadze, że niezbędne medyczne oddziaływanie lecznicze może mieć również niekorzystny wpływ na te mechanizmy. Deficyty mogą być następstwem utrzymujących się dolegliwości bólowych czy powikłań jatrogennych w postaci uszkodzeń tkanki nerwowej lub mięśniowej oraz rozwinięcia ograniczeń w obrębie tkanki łącznej (Tait i in. 2018). Ocena pacjenta pod kątem planowania terapii motorycznej powinna opierać się na kilku elementach diagnostycznych. Podczas badania narządu ruchu w pierwszym etapie dokonuje się statycznej oceny pozycji łopatek. Podczas tego etapu badania istotne jest by ocenić również symetrię w obrębie innych elementów referencyjnych górnego kwadrantu ciała. Kolejnym niezbędnym etapem jest badanie dynamiczne polegające na ocenie rytmu ramiennie – łopatkowego. W tym oceniana jest ilość ruchu w obrębie stawu ramiennie-łopatkowego

w relacji do połączenia łopatki z klatką piersiową. W ocenie kontroli motorycznej można zastosować również testy dysocjacji. To narzędzie terapeutyczne w odniesieniu do obręczy barkowej polega na ocenie zdolności utrzymania neutralnego ustawienia łopatki przy wprowadzeniu czynnego ruchu częścią wolną kończyny górnej. W przypadku braku zaburzeń w dysocjacji ruchu podczas testowania istnieje możliwość oddzielenia ruchów stawu ramiennego od ruchu łopatki na klatce piersiowej. Stan taki wskazuje na prawidłowość w działaniu układu nerwowego i w konsekwencji właściwej odpowiedzi motorycznej mięśni odpowiedzialnych za utrzymanie neutralnej pozycji łopatki. Integralnym elementem oceny powinno być sprawdzenie prawidłowej aktywacji mięśni stabilizatorów globalnych. Do tej grupy w obrębie obręczy barkowej zaliczamy mięsień czworoboczny grzbietu, zębaty przedni oraz mięśnie wchodzące w skład grupy mięśni stożka rotatorów. W postępowaniu diagnostycznym niezbędnym aspektem oceny jest również sprawdzenie biernej ruchomości stawowej oraz ocena siły określonych grup mięśniowych. Etap ten umożliwia identyfikację ograniczeń ruchomości w obrębie kompleksu barkowego czy deficytów siły mięśniowej, co stanowi punkt wyjścia do ordynowania odpowiednich zadań terapeutycznych. Kompleksowe postępowanie diagnostyczne staje się punktem wyjściowym do prowadzenia kinezyterapii (Comerford i Mottram 2007; 2001; 2001). Skuteczność tej formy oddziaływania fizjoterapeutycznego skierowana do pacjentek po mastektomii znajduje swoje potwierdzenie w literaturze.

### **3. Przegląd literatury**

Wilson (Wilson 2017) w swoim opracowaniu wskazuje na szeregu pozytywnych efektów wynikających ze stosowania kinezyterapii w postępowaniu z pacjentkami po mastektomii. Zdania terapeutyczne powinny zostać dobrane na podstawie występujących zaburzeń funkcjonalnych w obrębie górnego kwadrantu ciała. Wśród powikłań pooperacyjnych mogących negatywnie wpływać na jakość życia pacjentek wyróżnione zostały takie aspekty jak ból, zmęczenie, zaburzenia w samo postrzeganiu, powikłanie w postaci barku zamrożonego, ograniczenia tkankowe w obrębie przedniej ściany klatki piersiowej czy dołu pachowego mogące ograniczać dostępny zakres ruchu, zmiany ustawienia i ruchomości łopatki powiązane z niewydolnością mięśni pozycjonujących obręcz barkową a także obrzęk limfatyczny kończy z tendencjami do powstawania ognisk stanu zapalnego. Pod kątem zmian elastyczności w obrębie klatki piersiowej oraz okolicy pachowej zastosowanie znajdują ćwiczenia poprawiające zakres ruchu, mające na celu poprawę elastyczności oraz przesuwalności tkanek. Elementy te powinny być wspomagane odpowiednimi technikami terapii manualnej. Dla poprawy parametrów powiązanych w pozycją łopatki oraz aktywnością połączenia łopatkowo-żebrowego wskazuje się ćwiczenia skierowane na aktywację mięśnia zębatego przedniego oraz innych stabilizatorów łopatki. Wśród pozytywnych efektów kinezyterapii wskazuje się między innymi na zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz ogólnej męczliwości, zwiększenie elastyczności w obrębie klatki piersiowej i stawu ramiennie-łopatkowego, zwiększenie czynnych zakresów ruchu stawów kończyny górnej. Poza tym stabilizacja progresji lub w niektórych przypadkach zmniejszenie występującego obrzęku. Również bardzo istotnym aspektem wydaje się pozytywny wpływ kinezyterapii na sferę psychiczną. Ćwiczenia fizyczne będą miały pozytywny wpływ w postaci poprawy nastroju oraz zwiększenia aktywności pacjentek w procesie terapeutycznym, co może być pomocnym narzędziem w występujących okresach obniżenia nastroju u pacjentek przechodzących leczenie onkologiczne. Aktywizacja pacjentek poprzez prowadzenie terapii ruchowej będzie w sposób bezpośredni przeciwdziałała występującym efektom ubocznym prowadzonego leczenia, co będzie pozytywnie wpływało na poziom jakości życia (Wilson 2017).

W pracy Beurskens i in. poddano ocenie wpływ prowadzonej fizjoterapii na funkcję kończyny górnej. Grupę badaną stanowiła grupa trzydziestu osób poddanych w przeszłości leczeniu chirurgicznemu z powodu raka piersi wraz z usunięciem węzłów chłonnych pachowych. Ocena wykonana została trzy oraz sześć miesięcy po przeprowadzeniu terapii. W grupie badanej przeprowadzone zostało postępowanie fizjoterapeutyczne oparte na prowadzeniu wystandaryzowanej kinezyterapii przez wykwalifikowanych terapeutów. Grupa kontrolna otrzymała ulotkę informacyjną zawierającą porady dotyczące ćwiczeń. Zmiennymi poddanymi ocenie była wartość odczuwanych dolegliwości bólowych w obrębie kompleksu barkowego za pomocą skali VAS oraz ruchomość stawu

ramiennie – łopatkowego w ruchu odwiedzenia i zgięcia. Poddano również ocenie stopień niepełnosprawności ramienia podczas czynności dnia codziennego, stan obrzęku limfatycznego, siłę chwytu oraz jakość życia. Ocena w grupie badanej po trzech oraz sześciu miesiącach wykazała statystycznie istotne zwiększenie mobilności stawu ramiennie-łopatkowego oraz zmniejszenie zgłaszanych dolegliwości bólowych. Istotnie poprawiła się również jakość życia pacjentek. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że prowadzone postępowanie fizjoterapeutyczne oparte w głównej mierze na kinezyterapii stanowi skuteczny element rehabilitacji pacjentek leczonych chirurgicznie z odjęciem węzłów chłonnych pachowych (Beuskens i in. 2007). Opracowanie to podkreśla wyższą efektywność prowadzenia fizjoterapii pod nadzorem osób wykwalifikowanych niż samej edukacji pacjentek. Prawdopodobnie będzie się to wiązać z jednej strony ze zwiększeniem jakości wykonywanych zadań motorycznych przez pacjentów pod nadzorem terapeuty. Z drugiej strony relacja pacjent-terapeuta wymusza zwiększenie zaangażowania osób partycypujących w czynny udział w procesie postępowania rehabilitacyjnego.

Tait i in. w swojej pracy podkreślili rolę fizjoterapii w postępowaniu rehabilitacyjnym wśród pacjentów cierpiących na zespół bólu po mastektomii. Elementy fizjoterapii w tym prowadzenie ćwiczeń są wskazywane jako użyteczne przy poprawie parametrów ruchomości w stawie ramiennie-łopatkowym i połączeniu łopatkowo-piersiowym. Terapia pozytywnie wpływa również na parametry siły mięśniowej oraz wzorce rekrutacji mięśni. Postępowanie terapeutyczne, w którym ujęte zostały wyżej wymienione elementy, będzie minimalizować rozwijanie się dysfunkcji w obrębie górnego kwadrantu. Co więcej wskazuje się, że wczesne wprowadzanie fizjoterapii w kompleksowym postępowaniu rehabilitacyjnym będzie korzystnie wpływała na poprawę jakości życia pacjentów (Tait i in. 2018).

W opracowaniu Ferreira i Santana autorzy dokonali oceny wpływu prowadzenia fizjoterapii w grupie sześćdziesięciu czterech pacjentek poddanych chirurgicznemu leczeniu raka piersi. Przeprowadzone zostało postępowanie fizjoterapeutyczne trwające trzy miesiące. Podczas oceny fizjoterapeutycznej dokonano oceny goniometrycznej zakresu ruchu w stawie ramiennie-łopatkowym w kierunkach zgięcia, wyprostu, odwiedzenia, przywiedzenia oraz rotacji wewnętrznej i zewnętrznej. Pomiaru wykonano przed wdrożeniem fizjoterapii oraz po przeprowadzeniu postępowania fizjoterapeutycznego. W wynikach uzyskano statystycznie istotną poprawę zakresów ruchomości stawu ramiennie – łopatkowego (Ferreria i Santana 2018).

Cave i Jones przeprowadzili badanie kliniczne. Wzięło w nim udział sto sześćdziesiąt dziewięć kobiet poddanych operacyjnemu leczeniu raka piersi. Pacjentki zostały poddane postępowaniu terapeutycznemu opierającemu się na elementach edukacji, we wczesnym etapie ćwiczeniach aktywujących "pompę mięśniową" w pierwszym tygodniu po zabiegu oraz fizjoterapii zaczynającej się od sześciu do dziewięciu tygodni po zakończeniu leczenia operacyjnego w wymiarze godzinnych sesji dwa razy w tygodniu przez okres sześciu tygodni. Część pacjentek została poddana standardowemu leczeniu pooperacyjnemu przy czym fizjoterapia wprowadzona została w dwudziestym szóstym tygodniu po zabiegu. Uzyskane wyniki wskazują, że wczesne wprowadzenie fizjoterapii opierającej się na elementach kinezyterapii korzystnie wpływa na parametry ruchomości oraz siły w obrębie kompleksu barkowego (Cave i Jones 2006).

Lauridsen i in. przeprowadzili badanie mające na celu sprawdzenie efektywności prowadzonej fizjoterapii u pacjentów leczonych chirurgicznie w przebiegu raka piersi. Uzyskane przez nich wyniki jednoznacznie wskazują na statystycznie istotny pozytywny wpływ prowadzonej fizjoterapii przez wykwalifikowanych fizjoterapeutów. Autorzy podkreślają istotność objęcia profesjonalnym oddziaływaniem terapeutycznym kompleksu barkowego pod kątem poprawy parametrów ruchomości w stawie ramiennie-łopatkowym, które jest często zaniedbywane podczas procesu rehabilitacji (Lauridsen i in. 2005).

Wyżej przytoczone pozycje literatury jednoznacznie podkreślają korzystny wpływ prowadzenia kinezyterapii na stan funkcjonalny pacjentów po przebytych leczeniu operacyjnym raka piersi w tym mastektomii. W pozytywnych aspektach zwiera się między innymi poprawa ruchomości w obrębie kompleksu barkowego czy zmniejszenia dolegliwości bólowych w obrębie górnego kwadrantu ciała. Prowadzenie kinezyterapii niesie za sobą również korzyści w postaci uelastyczniania restrykcyjnych tkanek miękkich, odbudowy parametrów siły mięśniowej oraz reedukacji

motorycznej, co ma istotne znaczenie w prewencji wtórnej dysfunkcji w obrębie kończyny górnej. Warto nadmienić, że użyteczność zadań ruchowych nie odnosi się tylko do poprawy parametrów ruchomości czy finalnie funkcji kończyny górnej. W opracowaniu Wilson autorzy wskazują również na pozytywne oddziaływanie prowadzonego postępowania na poziom samoakceptacji pacjentek, co stanowi niezwykle istotny aspekt terapeutyczny dający możliwość zwiększenia samodzielnej aktywności pacjenta podczas procesu terapeutycznego jak i również poprawy uczestnictwa w życiu społecznym (Wilson 2017), a to stanowi czasem najistotniejszą część procesu rehabilitacyjnego.

#### **4. Wnioski**

- a) Problematyka postępowania fizjoterapeutycznego prowadzonego u pacjentek po mastektomii stanowi wyzwanie dla terapeutów. Skutki uboczne prowadzonego niezbędnego leczenia onkologicznego będą w istotny sposób zaburzać funkcję kończyny górnej, co może prowadzić do obniżenia jakości życia pacjentek. Mnogość możliwych czynników pogarszających stan funkcjonalny pacjentek wymusza na fizjoterapeutach holistyczne podejście do tematu diagnostyki oraz terapii.
- b) Zaburzenia w obrębie górnego kwadrantu ciała będą obejmowały utrzymujące się dolegliwości bólowe, a także również całe spektrum zaburzeń prowadzących do ograniczenia ruchomości biernej oraz czynnej kończyny górnej w tym poprawy mechanizmów kontroli nerwowo-mięśniowej.
- c) Odpowiednio dobrane zadania terapeutyczne nakierowane na przywrócenie ruchomości stawowej, kontroli motorycznej w aspekcie przywrócenia rytmu łopatkowo-ramiennego i dynamicznej stabilności stawu ramiennego przede wszystkim poprawy wydolności stożka rotatorów stanowią skuteczne narzędzia w pracy z pacjentem. Wyżej wymienione aspekty terapeutyczne redukują dolegliwości bólowe, doprowadzają do zwiększenia ruchomości czynnej oraz biernej stawów kompleksu barkowego również poprawiają jakość ruchu, co pozytywnie wpływa na funkcję kończyny górnej. Poprawa funkcji kończyny bezpośrednio wiązała się będzie z poprawą jakości życia pacjentek, jest to nadrzędnym celem prowadzonego postępowania terapeutycznego.
- d) Kinezyterapia stanowi niezbędny i równorzędny element terapii kobiet po przebytym operacyjnym leczeniu raka piersi. Równoczesne stosowanie terapii ruchowej, kompleksowej terapii przeciwobrzękowej, edukacji pacjentek oraz uzupełnienia postępowania o oddziaływania innych specjalistów zajmujących się opieką zdrowotną wydaje się być podejściem niosącym najwięcej korzyści dla pacjentek, przez co możliwym jest osiągnięcie maksymalizacji nadrzędnego efektu terapeutycznego w postaci poprawy jakości życia.

#### **5. Literatura**

- Beurskens C, van Uden C, Strobbe L (2007) The efficacy of physiotherapy upon shoulder function following axillary dissection in breast cancer, a randomized controlled study. *BMC Cancer* 7:166.
- Cave J, Jones A (2006) Physiotherapy improves shoulder function after treatment in women with early breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* 32(5): 398–401.
- Comerford M, Mottram S (2008) A new perspective on risk assessment. *Physical Therapy in Sport* 9(1): 40-51.
- Comerford M, Mottram S (2001) Functional stability re-training: principles and strategies for managing mechanical dysfunction. *Manual Therapy* 6(1): 3-14.
- Comerford M, Mottram S (2001) Movement and stability dysfunction – contemporary developments. *Manual Therapy* 6(1): 15-26.
- Didkowska J, Wojciechowska U (2013) Nowotwory piersi w Polsce i Europie — populacyjny punkt widzenia. *Nowotwory. Journal of Oncology* 63(2): 111-118.
- Ferreira MDL, Santana L (2018) Range of motion and upper limb function in postoperative mastectomy compared to quadrantectomy. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 61: 290.

- Hayes SC, Janda M, Cornis B i in. (2008) Lymphedema After Breast Cancer: Incidence, Risk Factors, and Effect on Upper Body Function. *Journal of Clinical Oncology* 26(21): 3536-3542.
- Lauridsen MC, Christiansen P, Hessev I (2005) The effect of physiotherapy on shoulder function in patients surgically treated for breast cancer: A randomized study. *Acta Oncologica* 44(5): 449-457.
- Wilson DJ (2017) Exercise for the Patient after Breast Cancer Surgery. *Seminars in Oncology Nursing* 33(1): 98-105.
- Winczura P, Elżbieta Senkus-Konefka E, Jassem J (2013) Polskie i międzynarodowe zalecenia dotyczące leczenia raka piersi. *Nowotwory Journal of Oncology* 63(1): 58-65.
- Sugden EM, Rezvani M, Harrison JM i in. (1998) Shoulder movement after the treatment of early stage breast cancer. *Clinical Oncology* 10(3): 173-181.
- Tait RC, Zoberi K, Ferguson MK i in. (2018) Persistent Post-Mastectomy Pain: Risk Factors and Current Approaches to Treatment. *The Journal of Pain* 19(12): 1367-1383.

## **18. Kompleksowa tablica rehabilitacyjna usprawniająca i kontrolująca funkcje czynnościowe kończyn górnych**

Multipurpose rehabilitating board facilitating and controlling upper limbs

Anna Tomaszewska, Aleksandra Antoniuk, Urszula Jurkowicz

Katedra Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej, Wydział Mechaniczny, Politechnika Białostocka

Opiekun naukowy: Jolanta Pauk

Anna Tomaszewska: tomaszewska.anna96@gmail.com

### **Streszczenie**

Rehabilitacja kończyn górnych u dzieci w wieku przedszkolno-szkolnym jest procesem złożonym, wykorzystującym wiele przedmiotów służących do treningu kończyn. Często ćwiczenia na daną partię mięśni kończyny górnej wykonywane jest w kilkunastu powtórzeniach oraz kilku sekwencjach, co dla dziecka okazuje się procesem żmudnym. Skutkiem tego może być spadek aktywności zaangażowania młodego pacjenta w trakcie procesu rehabilitacji a nawet jego zaniechanie.

Projekt kompleksowej tablicy do rehabilitacji ma na celu wspomaganie ćwiczeń manualnych kończyn poprzez interaktywne gry zsynchronizowane z trajektorią ruchu danego z modułu rehabilitacyjnego. Każdy z poszczególnych sprzętów do ćwiczeń manualnych został zaprojektowany w taki sposób, aby ruch wykonywanego ćwiczenia zachodził w trzech płaszczyznach.

Na całość konstrukcji składa się 5 modułów rehabilitacyjnych, przy czym trzy z nich wspomagane są poprzez specjalistyczne gry, gdzie stopień zaawansowania procesu rehabilitacji możliwy jest do ustawienia poprzez wybór odpowiedniego poziomu zręcznościowego gry. Kolejne dwa moduły pozwalają na pomiar czasu w trakcie wykonywanego ćwiczenia, a jeden z nich umożliwia pomiar i kontrolę procesu rehabilitacji.

Wszystkie zachodzące procesy podczas wykonywanych ćwiczeń manualnych kończyn zintegrowane są z poszczególnymi gramami dzięki zastosowaniu układu mikrokontrolera a uzyskiwane wyniki zapisywane na karcie pamięci.

### **1. Wstęp**

Rehabilitacja jako proces przebiegający w czasie ma na celu przywrócenie sprawności kończyn górnych, dolnych bądź innych części ciała, których prawidłowe funkcje czynnościowe zostały zaburzone na skutek urazu mechanicznego (45,1%), wszelakich chorób (45,7%) bądź wywoływane są poprzez genetykę (6,4%) (Meyns P et al. 2014).

Z badań wynika, że dysfunkcje ruchu są najczęściej występującym schorzeniem (50% populacji) zaraz po rozpowszechnionymi chorobami układu krwionośnego (Ostrowska i Szczepankowska 1998). Tok przeprowadzanych ćwiczeń ruchowych wpływa na poprawę utraconych funkcji zręcznościowych, dzięki czemu podnosi jakość życia codziennego i pozwala na przystosowanie do normalnego życia w społeczeństwie.

Zaburzenia funkcjonalne kończyn górnych mogą występować w obrębie paliczków, dłoni, przedramienia, ramienia oraz całej kończyny górnej, różniąc się od siebie zasięgiem występowania a także stopniem nasilenia niepełnosprawności narządu na danej przestrzeni (Mikołajewska i Mikołajewski 2012).

Ograniczenie funkcjonalności kończyn górnych już od najmłodszych lat, może mieć negatywny wpływ na ich prawidłowy rozwój dzieci i poprawne wykonywanie funkcji manipulacyjnych w okresie dojrzewania oraz w dorosłym życiu. Niepełna sprawność kończyn utrudnia wykonywanie czynności powszechnych i codziennych, co skutkuje obniżeniem jakości życia a także może mieć negatywne oddziaływanie na stan emocjonalny osób. U dzieci w wieku przedszkolno-szkolnym przede wszystkim może uniemożliwić naukę pisania oraz ćwiczenie zdolności manualnych, co w tym okresie jest jednym z najważniejszych aspektów prawidłowego

rozwoju dziecka. Ponadto zostaje utrudniony kontakt z najbliższym otoczeniem poprzez funkcję chwytne dłoni, czy też zdolności manipulacyjne. Taka dysfunkcja może wykluczyć dziecko ze 100% udziału

w grach i zabawach opierających się głównie na użyciu kończyn górnych oraz rozwijających spostrzegawczość, kreatywność i inteligencję młodych ludzi. Skutkiem tego może być negatywne oddziaływanie na ich rozwój a także może wpłynąć na zmniejszenie poczucia wartości wobec innych dzieci uczestniczących w zabawach, co wiąże się z obniżeniem jakości życia codziennego (Pieniążek i in. 2007).

## **2. Sposoby i kontrola rehabilitacji kończyn górnych**

Dobór odpowiedniego sposobu rehabilitacji młodego pacjenta w głównej mierze zależy od stopnia dysfunkcji kończyny górnej oraz jej lokalizacji przestrzennej. Wyróżnia się sprzęty medyczne ukierunkowane na ćwiczenie wyłącznie tylko jednego ruchu (np. ściskanie) przy użyciu piłeczki rehabilitacyjnej, bądź tablice rehabilitacyjne posiadające szereg zestawów elementów służących do wykonywania ćwiczeń manualnych kończyny górnej.

Dwie powyżej wymienione metody są dość popularne w dzisiejszych czasach i o ile osoba dorosła jest w stanie wykonywać ćwiczenia regularnie o tyle dla dziecka, proces ten może być utrudniony, ze względu na znużenie i powtarzalność trybu danego leczenia. Wraz z rozwojem dzisiejszego świata proste rozwiązania dla młodych osobników stają się nad wymiar nieinteresujące, przez co skupienie uwagi na poprawnym wykonywaniu ćwiczenia jest bardzo trudne. Niestety, nieprawidłowe przeprowadzenie procesu rehabilitacji i ciągu wskazanych ćwiczeń ruchowych wpływa na uzyskanie niewystarczająco dobrych efektów rehabilitacji, co skutkuje wydłużeniem czasu leczenia oraz uniemożliwia uzyskanie całkowitej sprawności kończyn. Dodatkowo w momencie kiedy leczenie przeprowadzane jest w ośrodkach prywatnych wpływa to także na wzrost kosztów finansowych, które musi ponieść pacjent.

W celu ustalenia przebiegu procesu rehabilitacji należy przeprowadzić kontrolę i pomiar dysfunkcyjności kończyn górnych. Dokładna analiza niesprawności występującej w obrębie kończyny górnej pozwala na odpowiedni wybór ćwiczeń manualnych, ustalenie częstotliwości i ilości serii ćwiczeń a także ma wpływ na ogólny czas trwania leczenia. Utało się, że w dzisiejszych czasach nie ma jednej i dobrej metody pomiaru sprawności kończyny. W tym celu można wykorzystać czujniki nacisku, dynamometr, bądź sprzęt o zaawansowanych czynnościach jakim jest system BIODEX, czyli zestaw do oceny i treningu dynamicznego części (Pasternak- Mładzka i in. 2006). Dwie z pierwszych wymienionych są metodami nieinwazyjnymi, które w żaden sposób nie mogą zaszkodzić pacjentowi. Natomiast wykorzystując sprzęt Biodex, należy pamiętać o jego zaawansowanej strukturze oraz o tym, że na ogół nie jest dostępny w każdej placówce medycznej. Przy wykorzystaniu tego stanowiska należy zachować szczególną ostrożność wykonując pomiar, który jest również niejako ćwiczeniem, Przed przystąpieniem do przeprowadzenia kontroli dysfunkcji warto poinformować pacjenta o zasadach ćwiczenia jakie będzie wykonywał tak, aby w momencie rozpoczęcia zadania, pacjent nie doznał zakłopotania. Ważnym aspektem jest także dobranie ustalenie parametrów danego ćwiczenia do faktycznego stanu niesprawności kończyny, tak aby ćwiczenie nie wpłynęło negatywnie na jej dotychczasowe funkcje (Ostrowska i Szczepankowska 1998). Jak wskazuje krótki opis ta metoda jest dość zaawansowana i czasochłonna, ponadto nie jest ogólnie dostępna i rozpowszechniona, dlatego też z tego względu najczęściej początkowa ocena dysfunkcji przeprowadzana jest przez lekarza, bądź fizjoterapeutę jako obiektywna ocena zakresu ruchu kończyny, czy też siły ścisku. Ocena zachodzi poprzez obserwację pacjenta, który proszony jest o wykonanie ruchu. Kiedy niesprawność jest na tyle duża, że pacjent ma problem, proces ten wspomaga osoba trzecia, bądź sam lekarz lub fizjoterapeuta. Dodatkowo przeprowadzone może być badania palpacyjne, które pozwala na określenie twardości, struktury kończyny oraz ocenę i zachowanie mięśni w kończynie górnej. Przeprowadzona obserwacja połączona wraz z wywiadem z pacjentem pozwala niejako na ustalenie procesu leczenia. Często taka ocena może być subiektywna i obciążona błędem, na który wpływa doświadczenie osoby wykonującej ocenę, stan wiedzy dotyczącej problemu pacjenta oraz inne czynniki zewnętrzne. Taka opinia jest zazwyczaj bardzo ogólna (Kurkus-Rozowska 2002).

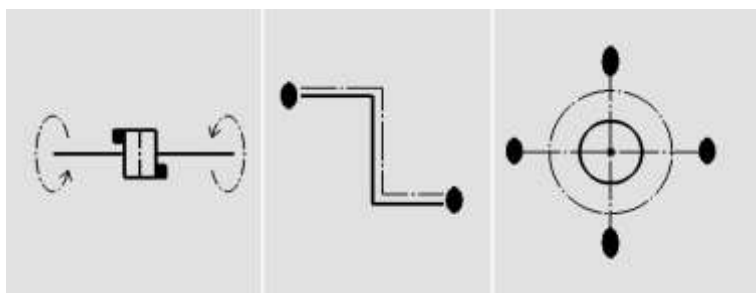


### 3. Koncepcja stanowiska

Projekt interaktywnej tablicy do ćwiczeń manualnych kończyn górnych łączy dwa podstawowe etapy procesu leczenia dysfunkcji kończyn jakim jest rehabilitacja oraz kontrola sprawności. Tablica dostosowana do potrzeb pacjentów w wieku przedszkolno-szkolnym. Zbudowana jest z 5 niezależnych od siebie modułów, który każdy z nich służy do przeprowadzania różnorodnych ćwiczeń manualnych. Poszczególne urządzenia wspierane są przez opracowany system gier kompatybilny z wykonywanym ćwiczeniem (Sung-Taek and Sung-Wook 2015).

- a) **moduł I** – stanowi rotor ręczny, który został wyposażony w odpowiednie czujniki optyczne synchronizujące ruch prawej i lewej ręki do interaktywnej gry wyświetlanej na ekranie tabletu. Ruch prawej ręki pozwala na ruch kajaka w stronę w prawą stronę, przy czym analogia została zachowana przy użyciu lewej ręki. Na podstawie ówczesnie przeprowadzonej kontroli, dobierany jest poziom gry. Im niższa sprawność, tym gra pozwala na generowanie wolniejszego i bardziej precyzyjnego ruchu kończyn. Wraz ze wzrostem sprawności, wzrasta prędkość przesuwania się przeszkód na ekranie gry oraz ruch oscylacyjny kończyn wykonywany przez młodego pacjenta.
- b) **moduł II** – to tzw. joystick, który umożliwia poprawienie sprawności stawu nadgarstkowego, dzięki możliwości wykonywaniu trajektorii ruchu w trzech różnych płaszczyznach przy jednoczesnej kontroli i synchronizacji z grą drugą. Poprzez wykonywanie ruchu, który zostaje niejako wskazany przez grę możliwe jest również jego pełne kontrolowanie. Tak jak w module pierwszym poziom trudności gry zależy od sprawności kończyny górnej pacjenta i dostosowany jest do jego aktualnych potrzeb.
- c) **moduł III** – to urządzenie, które wspomaga jest przez grę, która ma na celu poprawienie sprawności odwracania i nawracania kończyny górnej. Moduł wyposażony został w czujniki krańcowe, rejestrujące ruch nawracania przez jeden z czujników, oraz nawracania – przez drugi. Pacjent podczas tego ćwiczenia manualnego ma za zadanie wykonać ruch w lewą stronę (odwracanie) do przodu po linii prostej oraz w lewą stronę (nawracanie) unikając przy tym przeszkód pokazujących się na grze wyświetlanej na ekranie.
- d) **moduł IV**- został zaprojektowany jako urządzenie, które ma poprawić siłę ściskającą dłoni. W tym celu wykorzystano przezroczystą rurę PCV, w której została umieszczona piłeczka z tworzywa sztucznego o niskiej masie oraz gruszkę inflacyjną. Ćwiczenie polega na ściśnięciu gruszki tak, aby unieść piłeczkę możliwie jak najwyżej. W momencie kiedy siła ściskająca ulega polepszeniu a efekty są widoczne poprzez skrócenie czasu wykonywanego ćwiczenia, można zwiększyć piłeczkę o małym ciężarze na piłeczkę o większym ciężarze.
- e) **moduł V** – to moduł kontrolny, który stanowi dynamometr pozwalający na zapis siły z jaką pacjent wykonuje ćwiczenie. Przeprowadzana jest seria trzech pomiarów, przy czym przy zastosowaniu odpowiedniego algorytmu wyciągana jest odpowiednia siła średnia, która następnie zapisywana jest na karcie pamięci. Dzięki możliwości zapisu wyników na karcie pamięci, możliwe jest stałe monitorowanie procesu leczenia.

Powyżej opisane pierwsze trzy moduły zostały zaprojektowane w taki sposób aby ruch manualny kończyny górnej wykonywany przy ich użyciu jednocześnie był zsynchronizowany z interaktywną grą zręcznościową. Taki zabieg ma na celu urozmaicić żmudny proces rehabilitacji na typowych urządzeniach i zachęcić młodego pacjenta do wykonywania ćwiczeń z większą ochotą i zaangażowaniem. Dokładność i precyzja wykonywanych ćwiczeń wpływa niejako na pozytywny proces leczenia oraz zwiększa predyspozycje pacjenta do szybszego polepszenia sprawności dysfunkcji danej kończyny górnej. Powyższy zabieg zwiększa również zdolność do podzielności uwagi oraz usprawnia koordynację ruchową kończyn górnych z widzianym obrazem. Dzięki temu, że pacjent skupia się również na dokładnym pokonywaniu ustalonego toru przez grę, odwraca swoją uwagę od upływającego czasu, przez co wydawać się mu może, że seria ćwiczeń trwa krócej, dzięki czemu chętniej bierze udział w prowadzonym leczeniu.

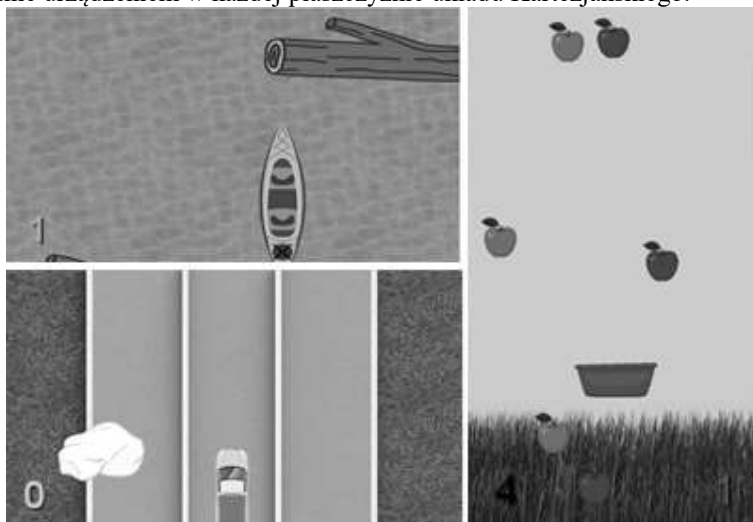


**Rys. 1.** Schematyczny widok z góry urządzeń tworzących poszczególne moduły interaktywnej tablicy: a) moduł I; b) moduł II; c) moduł III.

Powyższa ilustracja przedstawia trzy rysunki schematyczne obrazujące widok urządzenia z góry. Czarną linią został zaznaczony zarys urządzenia a przerywaną – trajektoria ruchu wykonywanego przez kończynę górną. Analizując rysunek 1a można zauważyć, że pacjent wykonuje ruch rotacyjny obu kończyn. Rotor został wyposażony w długą dźwignię momentu obrotowego oraz antypoślizgowe nakładki, które pozwalają zachować stabilność kończyn górnych podczas wykonywanego ćwiczenia. W momencie kiedy dysfunkcją objęta jest tylko jedna z kończyn, zaleca się wykonywanie ćwiczenia oburącz, tak aby zachować symetrię postawy pacjenta podczas ćwiczenia.

W przypadku urządzenia drugiego (Rys. 1b) ruch wykonywany przez pacjenta jest na płaszczyźnie stołu rehabilitacyjnego. Ćwiczenia polegają na przesuwaniu dźwigni w linii prostej oraz wykonaniu ruchu nawracania po trajektorii ruchu w lewą stronę oraz odwracania – w stronę prawą. Podczas treningu jednej z kończyn druga powinna zostać ułożona na stole. Nie zaleca się wykonywania zadania oburącz, co mogłoby wpłynąć na niekorzystne wyniki przeprowadzanej rehabilitacji. Próbie powinna zostać poddana kończyna z zauważoną niepełnosprawnością.

Trzecie urządzenie (Rys. 1c) przeznaczone jest do ćwiczeń rehabilitacyjnych głównie stawu nadgarstkowego. Podczas wykonywania tego treningu angażowane są poszczególne grupy mięśniowe całej kończyny górnej oraz dłoni (nie tylko grupy mięśniowe zaangażowane za ruch stawu nadgarstkowego). Ruch stawu nie jest izolowany, gdyż nie jest to koniecznością w tym przypadku. Dzięki temu, że w joysticku został wykorzystany przegub kulisty, możliwe jest dowolne manewrowanie urządzeniem w każdej płaszczyźnie układu Kartezjańskiego.



**Rys. 2.** Przedstawienie graficzne poszczególnych gier zsynchronizowanych odpowiednio z: a) modułem I; b) modułem II; c) modułem III.

Poszczególne urządzenia do ćwiczeń manualnych kończyny górnej zostały zaprojektowane w taki sposób, aby każdy z nich mógł wpływać na polepszenie sprawności dysfunkcji występującej w różnej przestrzeni kończyny górnej. Ważne jest aby ruch wykonywany był w trzech płaszczyznach. Przy projektowaniu uwzględniono ćwiczenia ruchu rotacyjnego całej kończyny górnej, ruchu oscylacyjnego stawu nadgarstka, ruchu ściskającego dłoni oraz ruchu nawracania i odwracania kończyny. Poszczególne elementy, tworzą proste bryły, tak aby nie odwracały uwagi pacjenta od gry, która koordynuje wykonywane ćwiczenia a także aby nie utrudniały przez swoją geometrię wykonania danej czynności manualnej.

Rehabilitacja czynna kończyn górnych w kompleksowej tablicy została wsparta przez szereg interaktywnych gier zręcznościowych. Przy projektowaniu gier zwrócono uwagę aby dobrana grafika była estetyczna w neutralnych kolorach, nie wykorzystująca motywów przemocy ani treści nieodpowiednich dla dzieci, które źle mogłyby wpłynąć na rozwój intelektualny (Gauthier L 2017).

Na rysunku 2a przedstawiono grafikę gry kompatybilnej do modułu pierwszego. W momencie ruchu rękojeści rotora, przecinana jest wiązka laserowa czujnika optycznego, co kontroluje ruch kajaku na ekranie. W momencie kiedy sprawność kończyn pacjenta jest niska, trasa ustalona jest na przebieg „wolny”, przez co ruch kończyn dolnych jest dostosowany do możliwości fizycznych pacjenta. Kiedy następuje poprawa funkcji czynnościowych kończyn trasa jest dostosowywana do potrzeb dziecka. Wybór tras niejako pozwala na dodatkową kontrolę procesu rehabilitacji

Kolejna wizualizacja gry (Rys. 2b) dostosowana jest do trajektorii ruchu modułu drugiego (Rys. 1b). Wykonywany ruch nawracania i odwracania pozwala pacjentowi przez sterowanie samochodem unikać zderzenia z pojawiającym się głazem. W module drugim zastosowano czujniki stykowe. W czasie ruchu nawracania wajcha trzymana w dłoni przez pacjenta wchodzi w kontakt z czujnikiem stykowym, który rejestruje ten fakt i pozwala na synchronizację ruchu samochodu w lewą stronę. Analogicznie wygląda sytuacja podczas wykonywania ruchu odwracania, gdzie po zetknięciu wajchy z czujnikiem stykowym, samochód wykonuje ruch w prawą stronę na trasie. Kontrola w tej grze przebiega na tej samej zasadzie wyjaśnionej przy opisie gry pierwszej tj. wraz ze wzrostem sprawności kończyn górnych pacjenta, zwiększa się prędkość pojawiających się przeszkód, co odpowiednio wywołuje przyspieszenie ruchu kończyn.

Trzecia i ostatnia gra (Rys. 2c) polega na zbieraniu spadających jabłek do koszyka. Gra wykorzystuje czujniki stykowe zamontowane przy geometrii urządzenia trzeciego (Rys. 1c) a zasada kontroli poprawy sprawności kończyn, przebiega w takim sam sposób jak w powyżej opisanych dwóch grach interaktywnych.

Synchronizacja interaktywnych gier wyświetlanych na ekranie tabletu wraz z szeregiem czujników, w które zostały wyposażone poszczególne moduły została osiągnięta przez zastosowanie układu kontrolera oraz łączę bluetooth. Wyposażenie kompleksowej tablicy w kartę pamięci umożliwia zapis danych i stałą kontrolę postępów leczenia.

Połączenie rehabilitacji czynnej kończyn górnych wraz z grami interaktywnymi pozwala na urozmaicenie żmudnego procesu ćwiczeń ale przede wszystkim wspomaga kontrolę postępu poprawy sprawności w dwojaki sposób. Po pierwsze dzięki kontroli gry, przez dobór odpowiedniego poziomu trasy, a po drugie przy użyciu dynamometru, który bezpośrednio rejestruje wynik siły, który zapisywany jest na karcie pamięci. Taki sposób pozwala na kontrolę w trakcie procesu leczenia i analizę poszczególnych danych. Dzięki temu możliwe jest dobieranie poszczególnych ćwiczeń, czas ich trwania a także częstotliwość procesu rehabilitacji. Wszystkie te czynniki wpływają na dobranie jak najlepszych parametrów rehabilitacji oraz możliwe skrócenie czasu danego leczenia.

#### **4. Wnioski**

Tablica rehabilitacyjna zsynchronizowana z zestawem gier zręcznościowych wspomagających ćwiczenia manualne na poszczególnych modułach umożliwia ciągłą kontrolę sprawności kończyn górnych w trakcie pojedynczego treningu pacjenta jak kontroli całego procesu. Dzięki stałemu monitorowaniu procesu rehabilitacji możliwe jest dobranie jak najlepszych jej parametrów na poszczególnych modułach, co jednocześnie wpływa na skrócenie czasu całkowitego leczenia. Zastosowanie gier zręcznościowych usprawnia ćwiczenia funkcjonalne kończyn górnych

i wpływa pozytywnie na odczucia młodego pacjenta, dzięki czemu leczenie staje się dla niego przyjemnością i formą zabawy. Całkowite przyspieszenie procesu leczenia ma na celu poprawić jakość młodych ludzi, co jednocześnie wpływa na ich przyszłość.

## **5. Literatura**

- Gauthier L, Kane Ch, Borstad A et al. (2017) Video Game Rehabilitation for Outpatient Stroke (VIGoROUS): protocol for a multicenter comparative effectiveness trial of inhome gamified constraint-induced movement therapy for rehabilitation of chronic upper extremity hemiparesis: *BMC Neurology* (17:109); 2-18.
- Kurkus- Rozowska B, (2002) Wpływ rehabilitacji na poprawę wydolności fizycznej osób niepełnosprawnych ruchowo: *Bezpieczeństwo Pracy* (3): 21-25.
- Meyns P, Van de Walle P, Hoogkamer W et al. (2014) Coordinating arms and legs on a hybrid rehabilitation tricycle: the metabolic benefit of asymmetrical compared to symmetrical arm movements: *European Journal of Applied Physiology* 743-750
- Mikołajewska E, Mikołajewski D (2012) Nowoczesne rozwiązania techniczne w usprawnianiu funkcji kończyn górnych: *Annales Academiae Medicae Silesiensis* (4); 34-40
- Ostrowska A, Szczepankowska B, (1998) Aktywność zawodowa osób niepełnosprawnych stan i potrzeby: Problem niepełnosprawności w poradnictwie zawodowym. *Zeszyt informacyjno-metodyczny doradcy zawodowego* (10): 13-23
- Pasternak-Mładzka I, Dobaczewska R, Otręba D. i in. (2006) Poprawa funkcji ręki spastycznej u pacjentów po udarze mózgu: *Rehabil. Med.*(3): 21–28
- Pieniążek M, Chwała W, Szczechowicz J i in. (2007) Poziom ruchowości w stawach kończyny górnej podczas wykonywania czynności życia codziennego w świetle badań z wykorzystaniem systemu trójwymiarowej analizy ruchu – doniesienie wstępne: *Ortop. Traumatol. Rehab* (4); 413–422.
- Sung-Taek Ch, Sung-Wook S, C.J. Lim, (2015) Development of Serious Game for the Upper Arms Rehabilitation: “Balance Ball Rhythm Game” Case Study: *HCI International 2015 – Poster’s Extended Abstracts* (2), 393-398

## **19. Oprogramowanie dla technologii addytywnych w biomedycynie- przegląd literatury**

Software for additive manufacturing in biomedicine - literature review

Grzegorz Treter, Grzegorz Stefański, Patrycja Szymczyk

Katedra Technologii Laserowych, Automatykacji i Organizacji Produkcji, CAMT-FPC, Wydział Mechaniczny, Politechnika Wroclawska

Grzegorz Treter: grzegorz.treter@pwr.edu.pl

Słowa kluczowe: druk 3d, bioinżynieria, CAD/CAM, slicer

### **Streszczenie**

W artykule opisano pokrótce proces przygotowania wydruku z wykorzystaniem technologii addytywnych oraz problemy jakie można napotkać podczas przygotowywania takiego procesu. Przedstawiono dostępne rozwiązania programów dla technologii przyrostowych wykorzystywanych w aplikacjach biomedycznych. Scharakteryzowano programy dedykowane dla takich aplikacji oraz przedstawiono alternatywne rozwiązania które po odpowiedniej konfiguracji pozwalają na przygotowanie procesu wydruku.

### **1. Wstęp**

Technologie addytywne, potocznie nazywane drukiem 3D, w ostatnich latach znajdują coraz szersze zastosowanie - począwszy od hobbystów, po profesjonalne zastosowania w pracowniach naukowych. Wykonywanie prototypów, czy małych serii produktu z wykorzystaniem technologii addytywnych to często spotykane rozwiązanie. Możliwości jakie dają technologie addytywne zainicjowały nowy kierunek rozwoju m.in. biomedycyny oraz bioinżynierii.

Szerokie zastosowanie technologii addytywnych spowodowało konieczność stosowania coraz to bardziej zaawansowanych programów komputerowych. Programy wspierające modelowanie oraz optymalizację obiektów bryłowych pod kątem wykonania ich z wykorzystaniem technologii addytywnych to często podkreślany przez ich producentów atut. Jednak często ze względów na bardzo specjalistyczne zastosowania, wymaga się aby oprogramowanie posiadało szereg cech oraz funkcji przygotowanych specjalnie dla danej technologii.

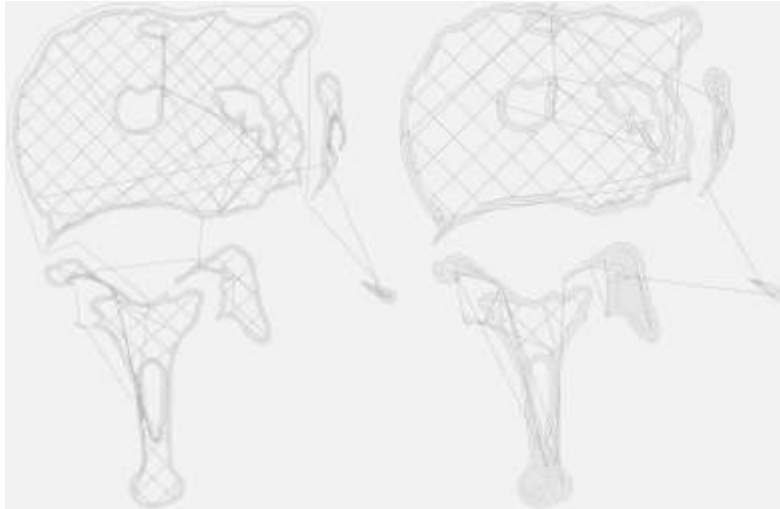
W przypadku aplikacji medycznych bardzo często pracuje się na danych pozyskanych z wykorzystaniem diagnozowania obrazowego. Danymi takimi mogą być np. obrazy z tomografii komputerowej czy rezonansu magnetycznego. Bardzo duże ilości uzyskanych informacji podczas badania, wymagają niekiedy przeprowadzenia skomplikowanych obliczeń w celu uzyskania trójwymiarowych modeli określonych obszarów ciała. Tak przygotowane modele mogą posłużyć do dalszych prac np. zaprojektowania spersonalizowanej protezy, implantów czy wykonaniu modeli przedoperacyjnych. To właśnie na tym etapie podjęta zostaje decyzja o zastosowaniu wybranej technologii addytywnej do wykonania zindywidualizowanych detali.

Wykonywanie skomplikowanych wielomateriałowych obiektów wymaga bardzo zaawansowanych maszyn, a co za tym idzie również i oprogramowania. Takie oprogramowanie powinno być w stanie wygenerować program, który jest cyfrowym zapisem wszystkich operacji mających na celu powstanie trójwymiarowego obiektu zgodnie z jego cyfrowym modelem.

### **2. Opis zagadnienia**

Proces przygotowania programu wydruku dla technologii addytywnych sprowadza się przeważnie do kilku następujących po sobie kroków. Na wstępie należy przygotować model obiektu, którego fizyczny odpowiednik zamierza się uzyskać. Proces przygotowywania modelu zależy od technologii w jakiej wykonywany będzie detal. Niektóre z technologii nie pozwalają bezpośrednio wykonać pewnych geometrii i stanowi to ograniczenie czysto technologiczne.

Po wczycaniu przygotowanego modelu do oprogramowania należy odpowiednio dobrać parametry technologiczne wydruku. Najbardziej istotnymi parametrami, niezależnie od wybranej technologii są: grubość pojedynczej warstwy, grubość ścianek, strategia wypełnienia oraz gęstość wypełnienia modelu. Parametry te definiują jak dokładnie zostanie odwzorowany nasz cyfrowy model oraz jaką będzie miał on ostateczną masę i wytrzymałość. Po ustaleniu parametrów procesu należy dokonać „pocięcia modelu”. Model 3D zostaje przecięty wirtualną płaszczyzną, która kolejno po sobie jest przesuwana w osi Z o wartość grubości warstwy. Na płaszczyznę tą rzutowany jest zarys przetwarzanego modelu. Następnie zarys ten zostaje powielony wielokrotnie „do wewnątrz” modelu w zależności od dobranych wcześniej grubości ścianek modelu. W wyniku tej operacji powstaje tzw. offset ścieżki zarysu modelu (Rys. 1) (Shin i in. 2016).



**Rys. 1** Ścieżki wybranej warstwy modelu dla jednego z kręgów kręgosłupa. a) Program CURA, b) Program Slic3r.

Po wygenerowaniu offsetu dla ścianek modelu, należy następnie wygenerować wypełnienia wewnętrzne. W przypadku prototypowych modeli lub obiektów które nie będą pracowały mechanicznie bardzo rzadko stosuje się wypełnienie większe niż 20-30%. Wynika to z faktu iż wraz ze zwiększeniem gęstości wypełnienia wzrasta czas całego procesu oraz ilość zużytego materiału. Generuje to często zbędne koszty dlatego też dąży się do minimalizacji gęstości wypełnienia zawsze wtedy gdy jest to możliwe.

Większość wymienionych powyżej etapów przygotowywania procesu druku wykonywana jest automatycznie i nie wymaga specjalistycznej wiedzy o procesie.

Mimo potencjalnie prostego algorytmu, zaprojektowanie oraz wykonanie poprawnie działającego oprogramowania jest problematyczne. Stopień trudności wzrasta w przypadku gdy zamierza się przetwarzać bardzo skomplikowane geometrycznie struktury.

Algorytmy przetwarzające obiekty muszą uwzględniać specyficzne przypadki które bardzo często trudno jest opisać matematycznie oraz warunkowo (Shin i in. 2016; Song i in. 2018). Dodatkowym utrudnieniem jest ilość przetwarzanych danych. Obiekt bardzo często jest dzielony na warstwy o bardzo małej grubości. Im więcej warstw tym większe zużycie zasobów komputera. Tak duża ilość danych powoduje zwiększenie czasu potrzebnego na przetworzenie tych danych przez procesor komputera (Zhang i in. 2017). Z tego względu dąży się do optymalizacji algorytmów cięcia w celu zmniejszenia wymogów co do mocy obliczeniowej wykorzystywanych komputerów.

Wyżej wymienione zagadnienia to jedynie część aspektów opisujących uproszczony proces generowania programu w przypadku powszechnie stosowanych technologii addytywnych.

W przypadku technologii addytywnych wykorzystanych w biomedycynie sytuacja jest zdecydowanie bardziej skomplikowana. Ilość oraz rodzaj przetwarzanych materiałów w dużym stopniu różni się od tych przetwarzanych np. w technologiach SLS, FDM czy SLM. Wykorzystywane

materiały mają przeważnie postać past, żeli lub cieczy o stosunkowo małej lepkości w wyniku czego wymagają bardziej zaawansowanych technologii przetwarzania (Bishop i in. 2017). Ponad to wykonywane struktury są zdecydowanie bardziej skomplikowane geometrycznie. Jednocześnie bardzo rzadko możliwe jest wykonanie danych obiektów, podczas jednego procesu z użyciem jedynie jednego lub dwóch materiałów- gdzie jeden z nich pełni funkcję „rusztowania”.

Przetwarzanie danych pozyskanych z badań CT pozwala poprzez wykorzystanie odpowiednich programów na stworzenie trójwymiarowych obiektów badanych obszarów ciała (Li i in. 2017). Bardziej zaawansowane programy przeznaczone do pracy z tego typu danymi pozwalają na automatyczne wyodrębnienie np. struktur układu krwionośnego, układu kostnego czy nawet całych narządów (Marro, Bandukwala, & Mak, 2016). Przygotowując odpowiednio modele oraz eksportując je do powszechnie obsługiwanych formatów plików np. „.stl” istnieje możliwość wykonania ich fizycznych obiektów z wykorzystaniem wybranej technologii addytywnej. Wiąże się to jednak z koniecznością eksportowania pojedynczych brył jako osobne pliki. W przypadku wydruków wielomateriałowych, gdzie poszczególne modele muszą zostać usytuowane w określonej pozycji względem siebie, wymagają specjalnego przygotowania (Bishop i in. 2017; Song i in. 2018).

Dla większości programów służących do przygotowywania procesu wydruku konieczne jest w takiej sytuacji ręczne spójnicjonowanie każdej części z osobna. Istnieją oczywiście formaty plików CAD obsługujące złożenia składające się z poszczególnych brył. Najczęściej spotykanym oraz najbardziej uniwersalnym formatem plików CAD jest format „.step”. Pozwala on między innymi na przenoszeniu modeli części pomiędzy różnymi programami wspierającymi komputerowe projektowanie. Niestety jednak ten typ plików nie jest obsługiwany przez większość powszechnie wykorzystywanych programów służących do przygotowywania procesu wydruku.

### **3. Przegląd literatury**

#### **3.1 Cura + CuraEngine**

Ultmaker Cura (v3.6) (ultimaker.com) jest jednym z najpopularniejszych programów wspierających procesy addytywne w technologii FDM. Cura jest programem całkowicie otwarcie źródłowym, dostępnym na platformy Windows, Linux i MacOS, podzielonym na dwa repozytoria. Pierwsze stanowi warstwę graficznego interfejsu, zbudowany za pomocą języka Python i Qt QML. Drugi to oczywiście warstwa obliczeniowa, nazwana CuraEngine (github.com), działająca na podstawie algorytmów napisanych w C++ i wykorzystująca bibliotekę Clipper, która w tego typu zastosowaniach jest bardzo popularna. Część graficzna dystrybuowana jest pod licencją LGPLv3, a silnik obliczeniowy pod licencją AGPLv3 (github.com).

CuraEngine wykonuje obliczenia na 64 bitowych liczbach całkowitych, gdzie wartość 1 odpowiada 1  $\mu\text{m}$ , co oznacza, że z użyciem tego programu wszystkie obliczenia będą wykonywane z taką dokładnością. Obliczenia te wykonywane są bardzo sprawnie, nawet dla bardziej skomplikowanych modeli, a znaczną część cięższych algorytmów wykonywana jest przez bardzo dobrze zoptymalizowaną bibliotekę Clipper. Wygenerowane ścieżki nie posiadają dużej ilości odstępstw od idealności, jednak zdarzają się one szczególnie na ich ugięciach. W czasie testów zaobserwowano sporadyczne błędy w wykonywaniu algorytmu cięcia modelu, któremu bez przyczyny zdarzało się nie wygenerować niektórych ścieżek.

Program natywnie pozwala na wczytanie plików formatów OBJ, STL, X3D i 3MF, choć możliwe jest rozszerzenie tej funkcjonalności przez dodatkowe rozszerzenia dla programu. Możliwe jest wykonywanie podstawowych operacji modyfikacji obiektów 3d takich jak przesuwanie, obracanie, skala i odbicie lustrzane.

#### **3.2 MatterControl**

MatterControl (v2.0) (matterhackers.com) jest kolejnym programem otwarcie źródłowym służącym przygotowaniu modelu do procesu druku i jego kontroli. Program został przygotowany tylko i wyłącznie przy użyciu języka C#, i jest dostępny na trzy najpopularniejsze platformy Windows, Linux i MacOS. Do swoich obliczeń oprogramowanie to wykorzystuje bibliotekę MatterSlice, będącej wersją programu komputerowego na inną platformę programistyczną- portem wcześniej opisanego CuraEngine (github.com) na język C#. Jak twierdzą twórcy ma względem

oryginału polepszoną czytelność kodu, stabilność obliczeniową i dodatkowe funkcje. Warstwę graficznego interfejsu stanowi biblioteka `agg-sharp` będąca przeportowaną do C# wersją aplikacji `Anti-Grain Geometry`, która służy w tym oprogramowaniu do renderowania obiektów trójwymiarowych. Całość oprogramowania dystrybuowana jest przez organizację `MatterHackers` pod licencją `BSD 2-Clause`.

Samo oprogramowanie wyróżnia się od swojej konkurencji zwiększonymi możliwościami manipulacji i edycji modeli. Dostępne są funkcje interakcji między różnymi modelami jak dodawanie, odejmowanie i pozostawianie części wspólnej dwóch modeli, Program umożliwia nam także tworzenie tablic modeli, tzn. utworzenie określonej ilości tych samych modeli w kierunku zdefiniowanej krzywej, umożliwiając nam, także ustalenie skali z jaką tworzone są następne modele. Oprócz standardowych możliwości, edycja geometrii modelu takich jak przesuwanie, obracanie, skala i odbicie lustrzane, oprogramowanie to pozwala także dokonać zakrzywienia obiektu po powierzchni cylindrycznej i stożkowej, a ponad to, dopasować wielkości modelu do zdefiniowanej powierzchni sześciennej. Wszystkie te czynności wykonywane na strukturach trójwymiarowych przechowywane są w postaci drzewa operacji pozwalając nam na manipulację każdym z osobna, co jest znaną formą stosowaną w aplikacjach do modelowania 3d.

W `MatterControl` mamy także do dyspozycji bibliotekę już zdefiniowanych podstawowych geometrii takich jak kula, sześcian, stożek itp. które możemy dowolnie dodawać przeciągając je z menu bocznego na obszar renderowania. Do tej biblioteki można także dodawać własne często używane modele ułatwiając tym samym późniejszy dostęp do nich.

Z menu bocznego mamy dostęp do paru zakładki takich jak wspomnianego już wcześniej drzewa operacji i właściwości każdej z nich, parametrów cięcia modelu, ręcznego sterownika pozycji ekstrudera oraz ekstrakcji materiału. Możliwe jest również zdefiniowanie różnych funkcji na przykład takich jak: wybór algorytmu wyrównującego drukowany model, parametry wygenerowanego kodu sterowania drukarki itp..

Program poradził sobie bezproblemowo z wczytaniem naszego testowego modelu o dużym stopniu skomplikowania. Cięcie tego modelu trwało zdecydowanie dłużej niż w przypadku `Cura`, jednak wygenerowane ścieżki były lepszej jakości i nie występował problem z niewygenerowaniem niektórych z nich tak jak to miało miejsce u poprzednika. Program także lepiej poradził sobie z wyświetlaniem modelu i w czasie testów stwierdzono większą płynność działania, chociaż program w bardzo mocnym stopniu obciążał procesor graficzny i zużywał na swoje działanie 10 GB pamięci operacyjnej.

### 3.3 Slic3r

`Slic3r` ([slic3r.org](http://slic3r.org)) to, podobnie jak omówione uprzednio, oprogramowanie typu otwartoźródłowego, znajdujące się pod licencją `AGPLv3`. Programiści do utworzenia tego programu wykorzystali języki `C++11`, `C` i `PERL`. Podobnie jak poprzednicy program obsługują 4 typy plików przechowujących modele, jakimi są `STL`, `OBJ`, `AMF`, `3MF`. Oprogramowanie jest dostępne dla platform `Windows`, `Linux`, `MacOS`.

`Slic3r` opisywany jest przez swoich twórców jako platforma eksperymentalna do testowania nowych rozwiązań niedostępnych w żadnym innym programie. Program, w przeciwieństwie do wyżej wymieniony alternatyw, nie był w stanie poprawnie wczytać żadnego z skomplikowanych modeli jakie mieliśmy przygotowane do testów, co zmusiło do wykorzystania modeli o mniejszym stopniu skomplikowania.

Proces przygotowania modelu był dość długotrwały, jednakże uzyskane ścieżki były jak najbardziej zadawalające i dokładne. Program oferuje wiele różnych i ciekawych strategii wypełnienia modelu, takich jak np. „3d płat miodu”. Oprogramowanie, mimo użycia mniej złożonych obiektów do testów, miało wyraźne spadki wydajnościowe w trakcie wyświetlania pociętego modelu.

### 3.4 3dPrinterOS

`3dPrinterOS` ([3dprinterOS.com](http://3dprinterOS.com)) w przeciwieństwie do poprzednio opisanych programów jest typem oprogramowania komercyjnego. Mimo tego posiada on darmowy plan, który oczywiście wiąże się z pewnymi ograniczeniami, jednakże nie są one zbyt obciążające. Program za sprawą swojej



innowacyjności jaką jest całkowita architektura chmurowa, zyskał duże zainteresowanie a także wielu partnerów.

Interfejs użytkownika tego oprogramowania jest w postaci strony internetowej, napisanej w językach standardowych dla tej technologii takich jak HTML, CSS i JavaScript. Bibliotekę służącą do wyświetlania i manipulacji obiektami trójwymiarowymi stanowi tu popularna biblioteka three.js w wersji r97. W czasie testowania procesu animowania obiektów 3d nie stwierdziliśmy żadnych spadków wydajnościowych, zarówno przy wyświetlaniu modelu jednobryłowego jak i przy wyświetlaniu już pociętego obiektu.

Dostępny jest także do pobrania program kontrolujący proces wydruku, służący np. do wyświetlania obrazów z kamer znajdujących się na drukarce. To oprogramowanie zostało napisane za pomocą języka Python z dodatkiem C i C++, a także jako warstwę interfejsu wykorzystuje znów technologie webowe.

Zaletą tego oprogramowania jest możliwość wykonywania obliczeń w chmurze, co eliminuje obciążenie naszego komputera roboczego, którego zasoby możemy w tym czasie przeznaczać na inne zadania. Sam proces cięcia przebiega bardzo sprawnie, a także w czasie testów nie stwierdziliśmy znaczącej liczby błędów, natomiast sposób wizualizacji nie pozwalał dokładnie przeanalizować wygenerowanego kodu, stąd byliśmy zmuszeni użyć do tych celów innego oprogramowania.

### 3.5 Cellink

Oprogramowanie sterujące biodrukarką BioX (cellink.com) będącą najnowszym urządzeniem stworzonym przez organizację Cellink, jest programem działającym wewnątrz samej biodrukarki. Aplikacja jest wyświetlana i obsługiwana przez dotykowy wyświetlacz znajdujący się w przedniej części urządzenia. Oprogramowanie to jest bardzo podstawowym, ale jednocześnie prostym i intuicyjnym programem, który do użytkowania nie wymaga specjalistycznej wiedzy związanej z technologiami addytywnymi. Program jest w stanie wczytać i zwizualizować proste modele trójwymiarowe. Do wyboru mamy trzy powierzchnie na których możemy drukować, do których należą szalka Petriego, płytka mikrotestowa studzienkowa, i szkiełko laboratoryjne. Model można wydrukować z użyciem 3 głowic, z której każda może zawierać inny materiał. Użytkownik jest w stanie zdefiniować materiał dla ścian bocznych, wypełnienia i elementów podtrzymujących. Przed procesem wydruku użytkownik zobowiązany jest do kalibracji urządzenia, która w osiach X i Y wykonywana jest automatycznie, a w osi Z manualnie przez użytkownika.

### 3.6 RegenHU

Organizacja RegenHU (regenhu.com; Latenser i in. 2018) jest twórcą zestawu trzech programów wspierających procesy addytywne w zastosowaniach biomedycznych. Na zestaw składają się programy BioCAD, BioCAM i BioCUT. Całość zestawu jest dostępna dla posiadaczy biodrukarek stworzonych przez tą organizację i działają one na osobnym komputerze.

Program BioCAD jest podstawowym programem służącym do projektowania i edycji wielomateriałowych modeli trójwymiarowych. Program ten posiada bardzo prosty interfejs użytkownika i nie powinien sprawić problemów w nauczaniu się jego obsługi. Do tworzenia modeli służą nam tu zdefiniowane przez twórców proste geometrie. Oprogramowanie jest w stanie automatycznie wygenerować wypełnienie modelu i offset ścian dla konstrukcji wielościennej.

BioCAM jest programem służącym do generowania kodu wejściowego do drukarki, a także wizualizacji modelu. Za pomocą tej aplikacji użytkownik jest w stanie dokonywać podstawowych operacji na modelach trójwymiarowych, a także łączyć parę modeli w jeden. Program obsługuje dwa formaty plików jakimi są pliki STL i AMF. Program wspiera możliwość druku wielomateriałowego. Całość oprogramowania znacząco odbiega od programów stworzonych do użytku z zwykłymi drukarkami.

BioCUT to aplikacja służąca do analizy zdjęć z obrazowania medycznego w postaci plików DICOM. Program jest w stanie przeprowadzić segmentację tego typu danych i wygenerować na ich podstawie modele trójwymiarowe, jednakże technologia ta nie jest jeszcze bardzo dopracowana.

### 3.7 Allevi

Allevi Bioprinter (allevi3d.com) to oprogramowanie stworzone przez organizację Allevi, wspierające ich konstrukcję. Do procesów przygotowania modelu do druku wykorzystuję ono zewnętrzny program jaki jest Repetier, pozwalający na użycie algorytmów cięcia zawartych w wcześniej opisanych Slic3r lub CuraEngine. Aplikacja jest kolejnym przykładem programu napisanego za pomocą technologii webowych, stąd do poprawnego działania programu potrzebny nam jest interpreter webowy w postaci przeglądarki internetowej. Program jest w stanie automatycznie skalibrować drukarkę w trzech osiach, pozwala nam wybrać powierzchnię, na której będziemy drukować, przypisać materiały do ekstruderów. Oprogramowanie pozwala także dobrać parametry wydruku i monitorować stan drukarki.

### 3.8 Aether

Aether (allevi3d.com) jest kolejną organizacją produkującą biodrukarki, a także ich oprogramowania. Firma ta może poszczycić się bardzo ciekawym podejściem do analizy danych obrazowania medycznego. Do celów segmentacji narządów wykorzystują oni algorytmy uczenia maszynowego. Niestety organizacja ta nie ujawnia architektury, ani bazy danych użytą do nauki sieci, jednakże wyniki ich pracy są bardzo interesujące i obiecujące, to też z pewnością zasługują na zwrócenie na nich uwagi i oczekiwanie na dalsze rezultaty ich badań.

## 4. Podsumowanie

Dostępnych jest wiele programów pozwalających na przygotowanie procesu pod wybrane technologie addytywne. Część z nich pozwala na przystosowanie ich do aplikacji zupełnie odmiennych niż zostały one stworzone. Wymaga to jednak specjalistycznej wiedzy z zakresu technologii procesu oraz programowania. W przypadku aplikacji z otwartym kodem źródłowym możliwe jest dużo dokładniejsze dostosowanie takiej aplikacji do wybranych zastosowań.

Rozpatrując jednak powyżej wymienione programy pod kątem zastosowania ich w biomedycynie, każdy z nich posiada szereg bardzo istotnych ograniczeń. Głównym z ograniczeń jest brak zintegrowanego systemu bezpośredniego przetwarzania plików w standardzie DICOM. Niektóre z firm pracują nad wdrożeniem tego typu rozwiązania jednak jest to nadal w fazie testów. Pliki te muszą zostać wcześniej przetworzone w zewnętrznym oprogramowaniu i wyeksportowane do zrozumiałego dla danego programu formatu. W przypadku bardzo złożonych geometrii podczas eksportowania takiego pliku może dojść do utraty jakości szczegółów lub wielkość pliku będzie bardzo duża. Niesie to za sobą konieczność stosowania komputerów o dużej mocy obliczeniowej w szczególności przy druku wielkomponentowym.

W zależności od metody nakładania warstw oraz przetwarzanego materiału budulcowego wymagane są odpowiednie strategie m.in. rozpoczynania oraz zakończenia poszczególnej warstwy podczas procesu druku. Szczególnie istotnie jest to dla osadzania materiału budulcowego w naczyniu wypełnionym materiałem nośnym. W przypadku każdego z wyżej wymienionych programów nie ma możliwości na szybkie i łatwe zdefiniowanie tych parametrów bezpośrednio.

Z przeprowadzonej analizy programów wspierających technologie addytywne wynika że na rynku nie ma obecnie programu wspierającego bezpośrednio wielomateriałowe wydruki wykorzystywane w bioinżynierii. Dostępne programy jedynie w pewnym zakresie można zaimplementować do wybranych aplikacji.

## 5. Literatura

- Bishop ES, Mostafa S, Pakvasa M, et al. (2017) 3-D bioprinting technologies in tissue engineering and regenerative medicine: Current and future trends. *Genes and Diseases*.
- Latenser S, Keller H, Leupin O, et al. (2018) A Novel Microplate 3D Bioprinting Platform for the Engineering of Muscle and Tendon Tissues. *SLAS Technology*, 599–613.
- Li C, Cheung TF, Fan VC, et al. (2017) Applications of three-dimensional printing in surgery. *Surgical Innovation*.

- Marro A, Bandukwala T, Mak W (2016) Three-Dimensional Printing and Medical Imaging: A Review of the Methods and Applications. *Current Problems in Diagnostic Radiology*.
- Shin HS, Lee HI, Jang ES, et al. (2016) An effective data structure for a 3D printing slicer API. In *2016 IEEE International Conference on Consumer Electronics-Asia* 1–4.
- Song Y, Yang Z, Liu Y, et al. (2018) Function representation based slicer for 3D printing. *Computer Aided Geometric Design*, 62, 276–293.
- Zhang X, Xiong G, Shen Z, et al. (2017) A GPU-based parallel slicer for 3D printing. In *2017 13th IEEE Conference on Automation Science and Engineering (CASE)*, 55–60.

## **20. Entrapment in hydrogel matrices – a mini-review**

Natalia Wasiak, Karolina Labus

Division of Bioprocess and Biomedical Engineering, Faculty of Chemistry, Wrocław University of Science and Technology

Scientific supervisor: Karolina Labus

Wasiak Natalia: nataliawasiak95@gmail.com

Keywords: hydrogels, cross-linked polymeric matrix, immobilization, bioactive compounds

### **Abstract**

The entrapment in hydrogels is the most commonly known technique used for immobilization of various functional compounds. This method could be characterized as: rapid, simple and inexpensive procedure, which enables the preservation of all specific properties of confined substances. In this case, the immobilized molecules are suspended in the interchain spaces of cross-linked polymeric structure, filled with water, buffer, physiological liquid, or other solvents. Hydrogels loaded with variety of active ingredients become high-performance functional materials with great practical potential. For example, these polymeric matrices are successfully applied in many fields, such as: drug delivery, tissue engineering, biocatalysis, cosmetic sector or gardening and agriculture.

### **1. Introduction**

Hydrogels are hydrophilic materials based on variety of natural and synthetic originated polymers (Ahmed 2015). The wide applicability of these crosslinked matrices come from their specific functional properties. The most important could be listed as: high water sorption, controllable swelling capacity and permeability, possibility to create the three-dimensional multi-layer structures, mimicking of natural tissues, biocompatibility and biodegradability (Ahmed 2015; Mahinroosta et al. 2018). Hydrogels could be classified in terms of synthesis method, origin, type of crosslinking method, size, ionic charge, physical structure or biodegradability (Mahinroosta et al. 2018).

At the present, hydrogels are wide group of functional materials of great practical interest. They are successfully used in various fields, including in particular: medicine, tissue engineering, pharmacy, cosmetics, food processing, biocatalysis and agriculture (Calo and Khutoryanskiy 2015; Mahinroosta et al. 2018; Ullah et al. 2015).

Efficient use of hydrogel materials is based primarily on the diversified ability to load these three-dimensional structures with a variety of components, their controlled permeability and the ability to create products of any shape. Due to these special capabilities, hydrogels are successfully explored as effective drug carriers, biofunctional dressings, cosmetic products, plant protection agents or biosensors of various analytes.

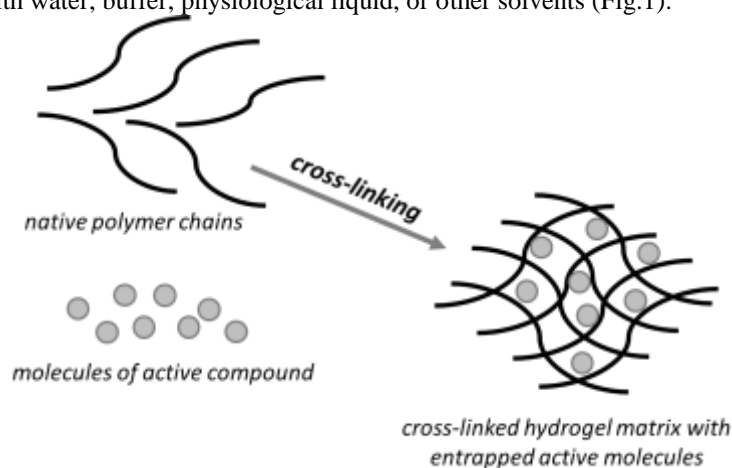
The presented work is a synthetic review of hydrogels application for entrapment of variety functional compounds. Particular attention is paid to the two most frequently studied cases: the application of drug and enzyme entrapping in hydrogel structures to produce controlled release drug delivery systems and immobilized biocatalysts.

### **2. Description of the issue**

Hydrogels are porous, semi-permeable materials based on variety of different polymeric building blocks. Among others, due to the possibility to manipulate of physicochemical properties they represent the new generation of functional materials with huge practical potential especially in life science sector. The uniqueness and specificity of hydrogels is based primarily on the ability to implementation into their cross-linked structure the variety of compounds with different activities.

The entrapment (inclusion) is the most commonly known technique used for immobilization of diverse entities inside the three-dimensional matrix of hydrogels. Briefly, this method is based on

the confinement of a various substances between polymer chains forming a cross-linked structure of these materials. In this case, the immobilized molecules are somewhat suspended in the interchain spaces filled with water, buffer, physiological liquid, or other solvents (Fig.1).

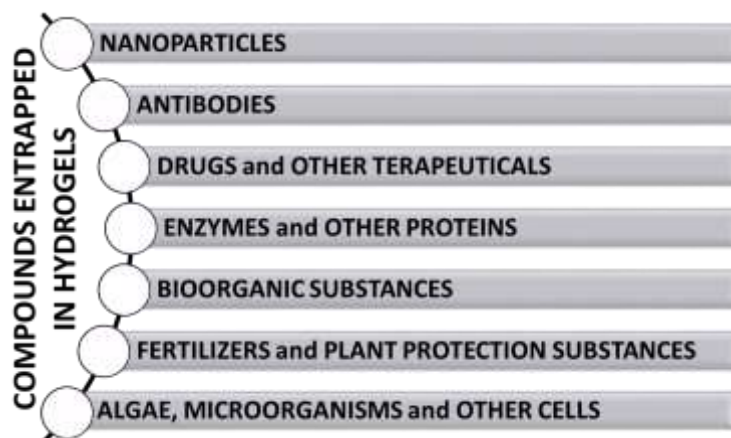


**Fig.1.** Representation of entrapping the molecules of active compound in cross-linked hydrogel matrix.

The entrapment as immobilization method could be characterized as rapid, simple and inexpensive technique, which does not significantly affect the native structure of the confined compounds and enables them preservation of all specific properties (in particular biological activity) (Carenza and Veronese 1994; Mariani et al. 2013). The key parameters characterized the hydrogel matrices, that could affect the efficiency of the immobilization process could be listed as follows: (i) type of hydrogel used as immobilization matrix (permanent, or pseudogel), (ii) origin and molecular structure of the material (natural, synthetic or hybrid; homopolymer, co-polymers; interpenetrating polymers) and (iii) physicochemical properties of hydrogels such us: pore size, shape, surface area, mechanical strength, reactive functional groups.

### 2.1 Types of cargoes immobilized in hydrogel matrices

Due to the possibility to moderate the physicochemical properties of hydrogels and possibility to immobilize variety of functional items, they are the materials with high applicable potential. Diversity of compounds which could be trapped in cross-linked polymeric network of hydrogels is enormous – examples are presented in Fig.2.



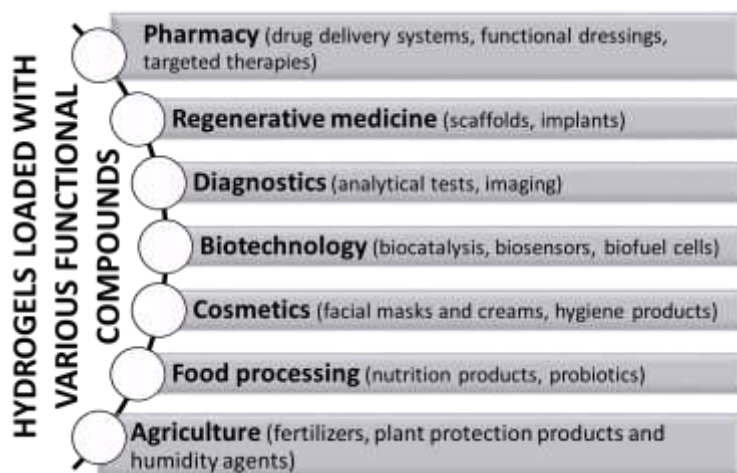
**Fig.2.** Types of compounds used as fillings of cross-linked hydrogel matrices.

Considering the above-mentioned compounds, the nanoparticles with different properties could be successfully trapped in the hydrogel matrices. Among them, metals, non-metals, metal oxides and polymeric based nanoparticles can be listed (Engelmann et al. 2019; Thoniyot et al. 2015). The large group of hydrogel loadings are therapeutic substances such as: antibodies (Fletcher et al. 2016), drugs (Primachenko et al. 2014) and growth factors (Yan et al. 2018). Equally large group of compounds trapped in these polymeric matrices are enzymes used in such form as immobilized biocatalysts in various manufacturing processes as well as essential part of specific biosensors (Mariani et al. 2013; Trevan 1988). Hydrogels are also functional cross-linked matrices for different microorganisms (yeasts or bacteria species) used as probiotics and other dietary products (Jasińska et al. 2018; Zhaoxin and Fujimura 2000). In turn, in gardening and agriculture hydrogels with immobilized active substances are successfully used as fertilizers and plant protection products (Guilherme et al. 2015).

## 2.2 Applications of hydrogels loaded with different functional entities

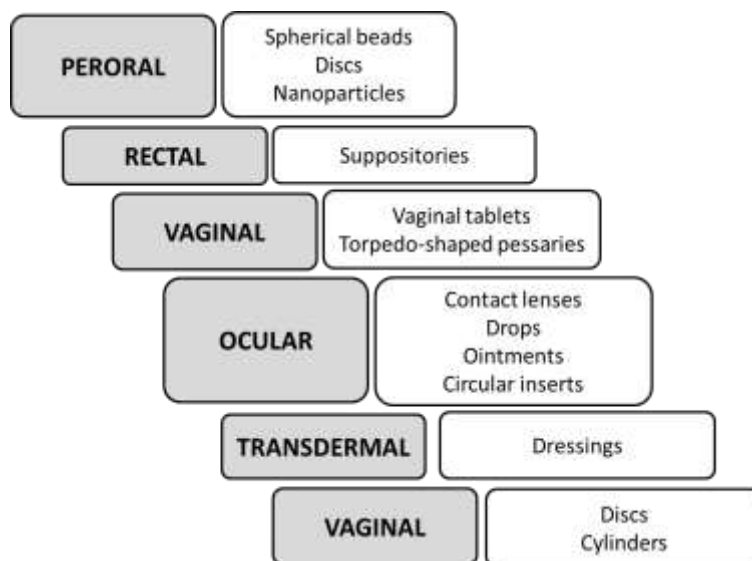
The beginning of the practical application of hydrogels dates back to the 1960s, when Wichterle and Lim developed a method for creating soft contact lenses (Wichterle and Lim 1960). Up to day these materials have expanded to the group of highly specified polymeric matrices with desirable properties.

Hydrogels loaded with variety of active ingredients become high-performance functional materials which possess sophisticated properties that enable their use in specific targeted applications. Such polymeric matrices are successfully utilized in many fields (Fig.3). The major ones are biomedical and biotechnological applications (Ahmed 2015; Calo and Khutoryanskiy 2015). Nevertheless, they could be also applied in cosmetic industry, food processing, gardening and agriculture.



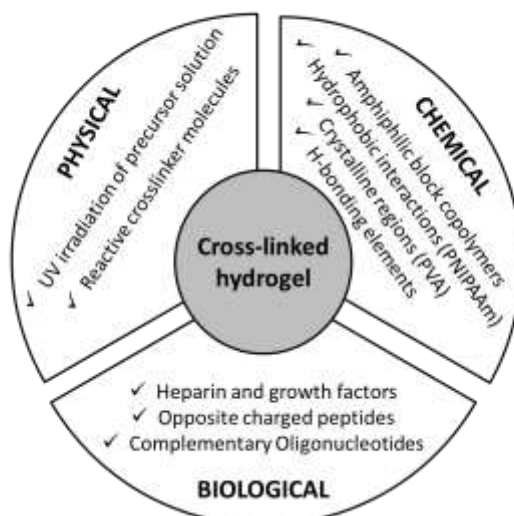
**Fig.3.** Applications of hydrogel matrices loaded with specific functional cargoes.

Nowadays, the medicine became the widest field of application of hydrogels with entrapped functional entities. In this sector these polymeric matrices loaded with specified bioactive compounds are successfully used in controlled drug delivery. In this case the main advantages offered by hydrogels include: (i) easy adjustment of porosity by controlling the cross-linking density and the affinity to water, (ii) possibility to maintain a high local concentration of an active pharmaceutical substance as a result of its sustained release from these polymeric matrices and (iii) the ability to create any shapes tailored to specific applications (Calo and Khutoryanskiy 2015). Depending on the route of drug administration, the hydrogel-based dosage forms could have different designs and shapes, which are presented in Fig.4.



**Fig.4.** Shapes of hydrogel-based drug delivery systems applied via different routes of drug administration (Calo and Khutoryanskiy 2015).

The other huge field of hydrogel biomedical applications is tissue engineering. In this case they could be used as: (i) space filling agents, (ii) delivery vehicles of bioactive ingredients, (iii) three-dimensional scaffolds for cell cultivation and (iv) agent with specified active stimuli ingredient which provide the development of desired tissue (Calo and Khutoryanskiy 2015). The versatility of hydrogel materials in this sector is unlimited. The impact of physical, chemical and biological components on the possible combinations of obtained functional materials are presented in Fig.5.



**Fig.5.** Physical, chemical and biological components that affect the properties of hydrogel matrices used in tissue engineering. Developed based on work Place et al. 2009.

From other biomedical applications of hydrogels could be mentioned their use as: active electrodes in biosensors measuring the level of important analytes, functional dermatological

ointments, active ophthalmic drops as well as integral parts of diagnostic tests and contrast agents in bio-imaging techniques (Calo and Khutoryanskiy 2015; Mahinroosta et al. 2018)

### 2.3 Hydrogels as an enzyme carriers versus drug carriers

Like it was mentioned above, due to the relatively high water content, softness, strength and the ability of various substances to diffuse through the pores of their cross-linked structure, hydrogels can be effective carriers of enzymes, cells, and other bioactive molecules (i.e. growth factors, drugs). Nevertheless, what is the main difference between treating hydrogel matrix as an enzyme or drug carrier? For drug delivery system the most important is to make the system in which it will be possible to obtain semipermeable hydrogel with drug releasing in controlled way. Whereas, for obtaining the efficient immobilized biocatalyst it is absolutely necessary to be sure that enzyme is trapped within hydrogel matrix without any leakage of it to the external reaction mixture. In the same time such system should enable for exchanging of the substrates and products.

Hydrogels loaded with variety of different bioactive compounds are used as the drug releasing systems working in four basic mechanisms: (i) diffusion through the semi-permeable hydrogel barrier, (ii) erosion of the hydrogel matrix, (iv) swelling and (iii) drug release as a result of the change of hydrogel properties in the response to the special external factor (Calo and Khutoryanskiy 2015).

When using hydrogel materials as enzyme carriers, it should be emphasized that they are used effectively only for those active proteins that catalyze the conversion of low molecular weight compounds. From the most well-known examples could be mentioned as follows: catalase (Trusek-Holownia and Noworyta 2015), glucose oxidase (Liu et al. 2007), or  $\beta$ -galactosidase (Labus et al. 2016).

## 3. Summary

The entrapment of different compounds in hydrogels is the most popular technique of immobilization used due to its simplicity, rather low costs and practically unlimited combinations of both the composition of the polymer matrix and the type of confined active loadings. Such functional materials possess sophisticated properties that enable their use in specific targeted applications. They are materials of great interest especially in medical field, like: controlled drug delivery systems, scaffolds in tissue engineering, functional dressings, implants and in diagnostics, bioimaging and biosensing. Rapid development of civilization diseases and the accompanying development of medicine and pharmacy leads to the constant need of searching for more specialized biomaterials, that enable on their usage in targeted application such as cancer therapies or diagnostic tests specific to a particular analyte.

## 4. References

- Ahmed EM (2015) Hydrogel: Preparation, characterization, and applications. *Journal of Advanced Research* 6(2): 105-121.
- Calo E, Khutoryanskiy VV (2015) Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal* 65: 252-267.
- Carenza M, Veronese FM (1994) Entrapment of biomolecules into hydrogels obtained by radiation-induced polymerization. *Journal of Controlled Release* 29(1-2): 187-193.
- Engelmann UM, Seifert J, Mues B et al. (2019) Heating efficiency of magnetic nanoparticles decreases with gradual immobilization in hydrogels. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 471: 486-494.
- Flecher NA, Babcock LR, Murray EA et al. (2016) Controlled delivery of antibodies from injectable hydrogel. *Materials Science and Engineering C* 59: 801-806.
- Guilherme MR, Aouada FA, Fajardo AR et al. (2015) Superabsorbent hydrogels based on polysaccharides for application in agriculture as soil conditioner and nutrient carrier: A review. *European Polymer Journal* 72: 365-385.



- Jasińska UT, Skąpska S, Owczarek L et al. (2018) Immobilization of *Bifidobacterium infantis* Cells in Selected Hydrogels as a Method of Increasing Their Survival in Fermented Milkless Beverages. *Journal of Food Quality* 2018: ID 9267038.
- Labus K, Drozd A, Trusek-Holownia A (2016) Preparation and characterisation of gelatine hydrogels predisposed to use as matrices for effective immobilisation of biocatalysts. *Chemical Papers* 70(5): 523-530.
- Liu Q, Rauth A, Wu XY (2007) Immobilization and bioactivity of glucose oxidase in hydrogel microspheres formulated by an emulsification-internal gelation-adsorption-polyelectrolyte coating method. *International Journal of Pharmaceutics* 339(1-2):148-56.
- Mahinroosta M, Farsangi ZJ, Allahverdi A et al. (2018) Hydrogels as intelligent materials: A brief review of synthesis, properties and applications. *Materials Today Chemistry* 8: 42-55.
- Mariani AM, Natoli ME, Kofinas P (2013) Enzymatic activity preservation and protection through entrapment within degradable hydrogels. *Biotechnology and Bioengineering* 110(11): 2994-3002.
- Place ES, George JH, Williams ChK et al. (2009) Synthetic polymer scaffolds for tissue engineering. *Chemical Society Reviews* 38: 1139-1151.
- Primachenko ON, Marinenko EA, Ivanchev SS (2014) Polymer Hydrogels with the Memory Effect for Immobilization of Drugs. *Polymer Science Series B* 56(6): 863-870.
- Thoniyot P, Tan MJ, Karim AA et al. (2015) Nanoparticle–Hydrogel Composites: Concept, Design, and Applications of These Promising, Multi-Functional Materials. *Advanced Science* 2 (1400010): 1-13.
- Treva MD (1988) Enzyme immobilization by entrapment. *Methods in Molecular Biology* 3:491-495.
- Trusek-Holownia A, Noworyta A (2015) Efficient utilisation of hydrogel preparations with encapsulated enzymes – a case study on catalase and hydrogen peroxide degradation. *Biotechnology Reports* 6:13-19.
- Ullah F, Othman MBH, Javed F et al. (2015) Classification, processing and application of hydrogel: A review. *Materials Science and Engineering* 57: 414-433.
- Wichterle O and Lim D (1960) Hydrophilic Gels for Biological Use. *Nature* 185, 1960: 117-118.
- Yan HJ, Casalini T, Hulsart-Billstrom G et al. (2018) Synthetic design of growth factor sequestering extracellular matrix mimetic hydrogel for promoting in vivo bone formation. *Biomaterials* 161:190-202.
- Zhaoxin L, Fujimura T (2000) Immobilization of yeast cells with ionic hydrogel carriers by adhesion-multiplication. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 48(12): 5929-5932.

#### Acknowledgments

This work is a part of the project *Determination of an influence of composition and spatial structure of hydrogels on the properties of entrapped biocatalysts* supported by National Science Centre (Poland). NCN project number 2015/19/D/ST8/01899.

## 21. Hydrogels in food industry

Hydrożele w przemyśle spożywczym

Wasiak Natalia, Labus Karolina

Division of Bioprocess and Biomedical Engineering, Faculty of Chemistry, Wrocław University of Science and Technology

Scientific supervisor: Karolina Labus

Wasiak Natalia: nataliawasiak95@gmail.com

Keywords: hydrogels, food additives, immobilization, biosensors, coating films

### Abstract

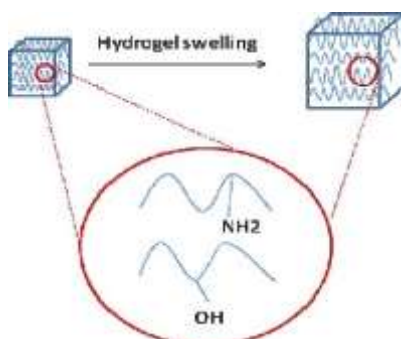
Hydrogels are cross-linked polymer structures which are distinguished by appropriate physicochemical properties. Thanks to ability to absorb large amounts of water, swelling and mechanical strength they are used in many industrial sectors. In the food industry, hydrogel materials are generally used in immobilization techniques and packaging of food. In addition, they are also known as thickeners and gelling agents.

### 1. Introduction

Hydrogels are a group polymeric materials whose structure allows for keeping significant amounts of water. The ability to absorb water is caused by the presence of hydrophilic groups attached to the main chain. Resistance to dissolution is associated with the occurrence of cross-links between polymer chains forming a three-dimensional network. Due to physicochemical properties such as particle size, lack of color, no odor, neutral pH, porosity, low solubility, photostability, non-toxicity, biodegradability, good absorption rate, good stability during swelling and storage of water, appropriate wettability, hydrogels are widely used in many areas. Due to the relatively high biocompatibility, they are used as biosensors, drug delivery systems, medical implants and tissue scaffolds. In addition, they have also been used in bioseparation, chromatography and electrophoresis. In the food industry, they are used for encapsulation of prebiotics and nutrients, to control of food texture and as food packaging (Ahmed 2015).

### 2. Definition and classification of hydrogels

Hydrogels are three-dimensional two- or multi-component systems. One of the components is a hydrophilic polymer (natural or synthetic origin) which chains form a branched lattice. As a result, it is insoluble in water. The form of the spatial network is conditioned by the physicochemical properties of the hydrogel. The structure may resemble a tangled helix, tangled scrolls or stacks. Water is an important ingredient. Hydrogels in solutions swell to equilibrium (Fig.1) and most importantly they usually do not lose their original shape.



**Fig.1.** Diagram illustrating the swelling of a hydrogel (Ahmadi et al. 2015).

Hydrogels could be easily hydrated. They have the ability to absorb water because in their chains there are such reactive chemical groups as: amine ( $-NH_2$ ), hydroxyl ( $-OH$ ), carboxyl ( $-COOH$ ), amide ( $-CONH$ ,  $-CONH_2$ ) or sulphonic ( $-SO_3H$ ). Hydrogels are insoluble because of covalent, hydrogen bonds or electrostatic interactions created between particular polymeric chains (Ahmadi et al. 2015).

#### **Hydrogel materials could classified due to:**

- **polymer source**

Hydrogels can be of natural or synthetic origin. Natural hydrogel materials are usually made of polysaccharides and protein chains while popular examples of artificial materials are poly(vinyl alcohol) or poly(ethylene oxide).

- **polymeric composition**

Hydrogels are divided into homopolymers, copolymers and interpenetrating polymer networks (IPN). Homopolymer is a polymer network composed of one type of monomer. Copolymer, in other words a heteropolymer is composed of two or more different monomers. Full-IPN are two independently crosslinked polymers. In the semi-IPN hydrogel one polymer is cross-linked and the other is a linear or branched form, not connected to the first polymer (Swami 2004).

- **electric charge occurrence**

As regards electric charge occurrence in polymer networks, hydrogels are divided into non-ionic, ionic and amphoteric ones. Neutral/nonionic hydrogels do not have an electric charge, but ionic ones have negative (anionic hydrogels) or added (cationic hydrogels) electric charge. The amphoteric hydrogels can ionize into anions and cations.

- **type of interactions between molecules**

Two types of hydrogel products are described - chemical and physical gels. Chemical hydrogels are polymer chains that are permanently joined by covalent bonds. These materials are chemically resistant, they do not break down without completely destroying the macromolecule. An example of such gel is poly(2-hydroxyethyl methacrylate). Physical hydrogels, also known as pseudogels, are polymer networks joined by unstable electrostatic interactions and hydrogen bonds. Poly(vinyl alcohol) and gelatin are examples of this type of hydrogels (Kazimierska-Drobny 2011).

### **3. Hydrogels used as food additives**

Hydrogels are commonly used as additives which affect the physical properties of food products. In addition, they improve also durability and taste. These include thickening, gelling and stabilizing substances which are commonly used in cakes, desserts, sweets, dairy products and beverages. They are also added to low-calorie products. Most often they are long-chain polysaccharides (gums) and proteins that form gels in the presence of water which thanks to their three-dimensional structure increase the viscosity and change the texture of food. Polysaccharides are usually extracted from the components and secretions of plants, algae and microorganisms. Proteins are primarily of animal origin. Synthetic hydrogels, such as polyoxyethylene polymers and polyvinylpyrrolidone are rarely applied, because the Ordinance of the Minister of Health prohibits their use.

Hydrogels used as thickeners which contribute to the change of viscosity and consistency. They improve the organoleptic characteristics of food products. Compacting consists in non-specific entanglement of disordered polymer chains. The effect of compaction depends on the substance used - its molecular weight, structure, electrical charge and concentration, as well as the type of food product, pH and process temperature. Examples of thickeners are xanthan, arabic gum, galactomannans, konjac gum, tragacanth gum and cellulose derivatives (Gawalek et al. 2016; Dłużewska 2007).

Hydrogels based on starch, agar, carrageenan, pectin, gellan gum and alginate are mainly used as gelling agents to form the texture of food. In addition, they affect the taste properties. Another gelling agent is gelatine of animal origin used in marmalades, jams and jelly. However, nowadays it

is departing from its use due to fear of the presumed occurrence of bovine spongiform encephalopathy (BSE) (Gawalek et al. 2016).

Interestingly, hydrogels are used in the production of low-calorie food with a low content of sugars and/or fats. An example of such an article can be low-fat mayonnaise which has a guar gum composition. In addition, products containing galactomannans, caragenians and pectins are a source of dietary fiber supporting slimming. Currently, hybrid hydrogel materials are used during the production of foodstuffs. They are made of two different polymers. This allows to achieve a synergistic effect. As a result, the food acquires a new consistency and taste, and what is more, production costs are reduced. Therefore, thickeners are coupled with gelling agents to increase viscosity and stability (Bhattacharya et al. 2010).

#### **4. Hydrogels used for immobilization of cells**

Immobilization of probiotics (*Lactobacillus* and *Bifidobacterium*) boils down to immobilization inside the carrier - encapsulation consisting in the formation of a shell which is composed of one or two polymers around the core. Multilayer encapsulation is very advantageous because each polymer has some application restrictions. Immobilization of bacterial cells provides adequate stability and viability, as it protects them from acidic environment prevailing in the stomach, high oxygen concentration and freezing.

Hydrogels based on biopolymers such as alginate, cellulose, chitosan, arabic gum, gellan gum, carrageenans, xanthan, pectin, starch and gelatin are used for encapsulation. Chemical modifications and the use of two polymeric materials made encapsulation more effective. Examples of these methods are N-palmitoylated alginate, modified starch and combination of alginate with chitosan. In addition, combining ionic polysaccharides with whey proteins, for example chitosan with  $\beta$ -lactoglobulin, results in an increase in the survival rate during food processing. However, these complexes are highly sensitive to sudden changes in pH and ionic strength (Goyal et al. 2013).

The same polymers are used to immobilize prebiotics - lactulose, raffinose, stachyose and fructooligosaccharides. Prebiotics are very often encapsulated simultaneously with probiotics. This combination (symbiotic) increases the viability of microorganisms in products with high lactic acid content, for example yoghurts. Another product is synbiotic milk chocolate in which *Lactobacillus casei* NCDC-298 with a fructooligosaccharide inulin was immobilized using sodium alginate. Next example is fish oil which is a reservoir of many bioactive molecules, among others n-3 polyunsaturated fatty acids and fat-soluble vitamins. Consuming fish oil causes a decrease in cholesterol and triglycerides in the blood. However, it has a repulsive taste and smell, and what's more, n-3 fatty acids oxidize and undergo the influence of air and light. In order to stop this process, hydrogels materials based on proteins and polysaccharides are used to encapsulation of this oil. Microspheres formed from casein and low methylated pectin affect the stability of n-3 fatty acids and can be used in food, for example in low-fat frankfurters (Bartkowiak et al. 2006).

#### **5. Hydrogels for the immobilization of enzymes that act as biosensors**

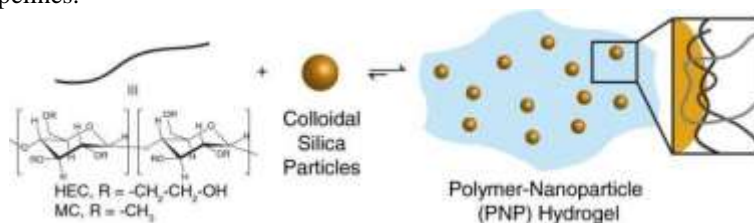
The food industry requires efficient, fast and especially cheap methods that guarantee product quality and process verification. High-performance liquid chromatography and specific enzymatic tests are very expensive and labor-intensive methods which is why biosensors are currently being used. They are a kind of sensors consisting of a biological element, for example an enzyme immobilized in selected polymeric matrix. They provide selectivity, specificity and simple reaction. For this reason, hydrogels have found a wide application in this field. In comparison with other materials, immobilization in three-dimensional hydrogels allows the packing of a large number of biocatalyst molecules. In addition, thin coatings and nanoparticles can be formed from them. Transparency of hydrogel materials enables visual detection. Applications of hydrogel materials as biosensors are presented in Tab.1.

**Tab 1.** Applications of hydrogel materials as biosensors used in food industry (Parakash et al. 2016)

Glucose biosensors		
Hydrogel material	Enzyme	Food product
ethylene glycol diglycidyl ether	glucose dehydrogenase	wine
palladium hexacyanoferrate	glucose oxidase	yoghurt drinks, fruit juices
Ethanol biosensors		
ethylene glycol diglycidyl ether	alcohol dehydrogenase	wine
polycarbamylsulfonate, polyethyleneimine	alcohol oxidase	wine
Lactic acid biosensor		
polycarbamylsulfonate	lactate dehydrogenase, salicylic hydroxylase	energy drinks, yoghurt drinks, sodas
Glycerol biosensors		
ethylene glycol diglycidyl ether	glycerol dehydrogenase	wine

## 6. Hydrogels used in food production processes

Hydrogels containing PNP (polymer-nanoparticles) are made of cellulose derivatives (hydroxyethyl cellulose, methylcellulose) combined due to selective adsorption with colloidal silica (Fig.2). They are used in the industrial production of wine and beer, both for product recovery and cleaning of pipelines.



**Fig.2** Scheme illustrating the preparation of hydrogels with PNP PNP (HEC – hydroxyethyl cellulose, MC – methylcellulose) (Acosta et al.2016).

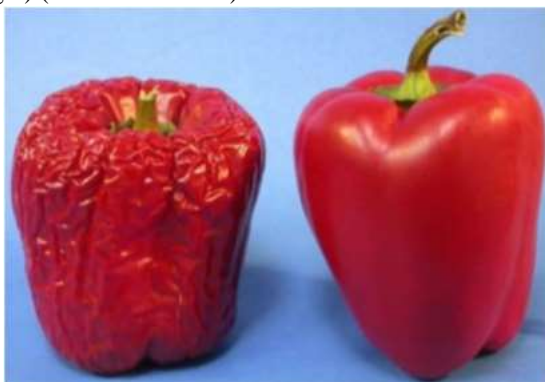
The production of wine on the large-scale significantly depends on the transport of essential ingredients through pipe and valve systems. In addition, the recovery of wine is associated with high water consumption which is a considerable economic problem. The use of the PNP hydrogel for cleaning the pipelines is very beneficial because this polymeric material is immiscible with wine and does not lead to its dilution. Moreover it is colorless, tasteless and odorless, making it non-toxic and biodegradable (Acosta et al. 2016).

Hydrogels are also used to immobilize microbial cells or active compounds useful in food processing. One of the examples is the use of yeast immobilized in a cross-linked hydrogel structures in the production of fermented beverages. Immobilization prevents free movement of the yeast cells in the fermentation medium. Consequently, the separation of yeast cells from the reaction mixture becomes easier. The final products obtained are clean and yeast cells can be used in subsequent cycles of the production process. Moreover, different types of microorganisms can be immobilized in one hydrogel matrix, thanks to which the two steps of fermentation could be integrated resulting in reduction of production costs. Polysaccharides as well as protein chains are used for the immobilization of yeast cells. The advantage of using natural polymers is the lack of toxic degradation products. In turn, the synthetic materials are more chemically and mechanically stable (Demirci et al. 2016) .

## 7. Hydrogels used for food packaging

Plastics are widely known and inexpensive materials used in the production of food packaging. They are distinguished by appropriate mechanical and optical properties, create a barrier

for microorganisms and various types of contaminants and are heat-welded. Nevertheless, they are not biodegradable which is a huge problem around the whole world. Hydrogel materials proved to be an attractive alternative to conventional plastics. Strong interactions between polymers of a three-dimensional structure provide optimal flexibility and mechanical strength. Moreover, hydrogels absorb large amounts of water, so that the food is not prone to moisture and does not cause premature deterioration. Hydrogels are characterized by oxygen permeability. Thanks to this, food products stay fresh longer. The promising packaging system is the so-called sensitive packaging that reacts to stimuli from the environment and food. An example of such application could be a hydrogel material made of alginate, gellan gum and pectin used as an edible coating for packaging freshly picked or cut fruit and vegetables (Fig.3) (Farris et al. 2009).



**Fig.3.** Picture showing the difference between "fresh" pepper without additional coating (left) and pepper covered with edible hydrogel coating (right) (<https://www.slideshare.net/madhujegathish/edible-packaging-47460663> (dostęp: 27.12.18)).

In next case, the shelf life test was carried out on a chopped melon. In this case, the gas exchange, growth of microorganisms, organoleptic and oxidizing properties was controlled at 4°C for a period of 15 days. The results showed that the hydrogel coating prevents dehydration of the fruit and the formation of ethanol. Alginate and pectin contributed to the accumulation of antioxidant compounds, and the crosslinking agent - calcium chloride helped maintain optimal firmness. The growth of microorganisms was significantly inhibited, but after all it was not completely stopped. Another example is a coating consisting of chitosan and starch which is used to pack slightly processed carrots. These polymers at 10°C definitely inhibit the growth of aerobic bacteria, yeast and mold for 15 days. Interestingly, the greater proportion of chitosan in hydrogel material, the longer storage time of carrots in freshness.

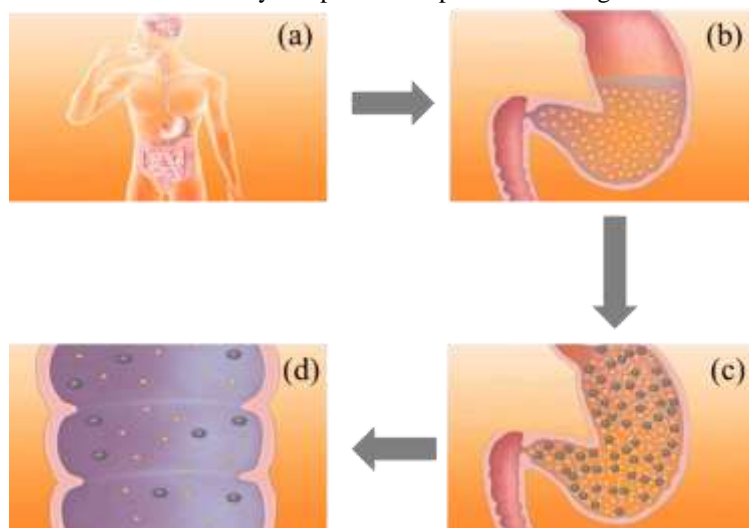
Hydrogel materials can change their properties due to the action of various external stimuli such as pH, electric and magnetic fields, the presence of solvents, biological particles, ionic strength, light, temperature and chelating compounds. The resulting changes in electric charge, conformation and electrical conductivity allow to release or recognize different substances. Sensitive hydrogels are potentially used in the production of food packaging, although the safety of using these materials are still under intensive investigations. The first example is a hydrogel which as a result of alkaline phosphatase activity is degrading and in the same time the fluorescein is released. This compound can be observed easily, because it exhibits yellow fluorescence. Next hydrogel material is degraded by cellulases derived from *Aspergillus* strain. The appearance of a red dye indicates that the degradation process is taking place. Another example is a hydrogel with embedded deoxyribonucleic acid (DNA). When viruses are present in food, denaturation of the DNA occurs which changes the structure of the hydrogel (Abbas et al. 2016; Martín-Belloso et al. 2008; Andradea et al. 2006).

## **8. Hydrogel products as a low calorie diet**

It is known that at the present time the epidemic of obesity occurs. According to the World Health Organization, in 2016 it was observed that 39% of adults worldwide suffer from overweight,

and another 39% were obese. Therefore, intensive research is ongoing to reduce this worrying phenomenon. One of the directions is the invention of effective hydrogel products designed to fight with epidemic of obesity.

An example is the Boston firm Gelesis and their first product Gelesis100 (originally called SAEF® or Attiva) synthesized from natural materials commonly used in the food industry. Studies have shown that GS100 has an significant effect on weight loss and blood sugar. They consisted that before the main meals healthy, obese and overweight people received 2 grams of a hydrogel product or a placebo. The feeling of fullness was checked immediately after eating, and then after 30 and 60 minutes. Gelesis100 was very well absorbed, and compared with placebo it provided a faster and longer feeling of fullness. GS100's way of operation is presented in Fig.4.



**Fig.4.** Method of operation Gelesis100. (a) Gellesis100 capsules should take before meals and drink plenty of water; (b,c) the hydrogel particles swell and mix with the food, taking up more of the stomach; (d) later, the water is absorbed in the large intestine, and the particles are removed from the body (Ambrosio et al. 2011).

In turn, Gelesis200 is based on the previous hydrogel product, however, in this case the company revealed that GS200 is made of modified cellulose - carboxymethylcellulose and citric acid. The three-dimensional structure of GS200 resembles the fibers naturally occurring in vegetables. Gelesis200 has better physical and chemical properties - rapid swelling, greater flexibility and viscosity, and causes more weight loss of people with diabetes type I and II. It is planned that the implementation of these hydrogel products to the commercial market will be considered by the Food and Drug Administration until the end of 2018 (Ambrosio et al. 2011; Aschenbach et al. 2017)

## 9. Conclusions

Hydrogel materials are crosslinked polymer structures that are distinguished by their swelling properties and considerable mechanical strength. Therefore, they have found a wide application, among others, in biotechnology, pharmaceuticals, tissue engineering, medicine or the food industry. Hydrogels are commonly used in the immobilization of probiotics and prebiotics in dairy products. In addition, they are used for immobilization of nutrients such as polyunsaturated fatty acids. As a result, they are not oxidized and do not lose their biological properties. Immobilized enzymes act as biosensors which monitor the quality and control of food production processes. Moreover, hydrogels based on natural polymers (agar, alginate, cellulose and its derivatives, carrageenan, xanthan, pectin, starch) are commonly used as thickeners and gelling agents in food. It is also worth mentioning that in the United States there are intensive clinical trials on hydrogel products intended to fight obesity. Non-biodegradable plastics are replaced with eco-friendly

hydrogel materials that ensure adequate quality and durability of food. Interestingly, polymer-nanoparticle (PNP) hydrogels are used during the production of wine - both for product recovery and pipelines cleaning.

Summing up, hydrogel materials are super absorbent polymers with great potential and possibilities of use both in the food industry and in other sectors.

## 10. References

- Abbas A, Brockgreitens J (2016) Responsive food packaging: recent progress and technological prospects. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 15(10): 3-15.
- Acosta JD, Agmong G, Appel EA et al. (2016) Scalable manufacturing of biomimetic moldable hydrogels for industrial applications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(50): 14255-14260.
- Ahmadi F, Oveisi Z, Amoozgar Z et al. (2015) Chitosan based hydrogels: characteristics and pharmaceutical applications. *Research in Pharmaceutical Sciences* 10(1): 1-16.
- Ahmed EM (2015) Hydrogel: Preparation, characterization, and applications. *Journal of Advanced Research* 6(2): 105-121.
- Ambrosio L, Demitri C, Marotta F et al. (2011) Rheological and mechanical comparison between dietary fibers and a novel superabsorbent biodegradable hydrogel (SAEF®). <http://www.gelesis.com/pdf/Demitri-Rheology-Euro-Conf-Biomaterials-2011.pdf> (dostęp: 27.12.18)
- Andradea NJ, Durangoab AM, Soaresa NFF (2006) Microbiological evaluation of an edible antimicrobial coating on minimally processed carrots. *Food Control* 17(5): 336-341.
- Aschenbach WG, Demitri C, Heshmati HM et al. (2017) Satiety, weight loss, and glycemic control-enhancing properties vary between functional fibers, mixed vegetables, and a novel hydrogel (Gelesis200). [http://www.gelesis.com/pdf/Demitri\\_ECO\\_2017\\_No\\_938.pdf](http://www.gelesis.com/pdf/Demitri_ECO_2017_No_938.pdf) (dostęp: 27.12.18)
- Bartkowiak A, Krawczyńska W, Tarnowiecka A. (2006) Immobilization of fish oil in alginate microcapsules as potential food additives. [http://impascience.eu/bioencapsulation/340\\_contribution\\_texts/2006-10-05\\_P5-6.pdf?PHPSESSID=d22686d0982daf11f2c256f2095fd17a](http://impascience.eu/bioencapsulation/340_contribution_texts/2006-10-05_P5-6.pdf?PHPSESSID=d22686d0982daf11f2c256f2095fd17a) (dostęp: 27.12.18)
- Bhattacharya S, Saha D (2010) Hydrocolloids as thickening and gelling agents in food: a critical review. *J Food Sci Technol* 47(6): 587-597.
- Dłużewska E, Krygier K (2007) Hydrokoloidy we współczesnej produkcji żywności. *Przemysł Spożywczy* 61(5): 12-16.
- Farris S, Liu L, Piergiovanni L. et al. (2009) Development of polyion-complex hydrogels as an alternative approach for the production of bio-based polymers for food packaging applications: a review. *Trends in Food Science & Technology* 20: 316-332.
- Gawalek J, Pilarska AA (2016) Hydrokoloidy – substancje stabilizujące żywność. Cz. I. Funkcje, modyfikacje i uwarunkowania prawne. *Przemysł Spożywczy* 70(3): 36-39
- Goyal A, Kourkoutas Y, Mitropoulou G et al. (2013) Immobilization technologies in probiotic food production, *J Nutr Metab*.
- Kazimierska-Drobny K (2011) Symulacja procesów chemo-mechanicznych w porowatych żelach i identyfikacja parametrów modelu. [http://www.ippt.pan.pl/\\_download/doktoraty/2012kazimierska-drobny\\_k\\_doktorat.pdf](http://www.ippt.pan.pl/_download/doktoraty/2012kazimierska-drobny_k_doktorat.pdf) (dostęp: 27.12.18)
- Martin-Belloso O, Oms-Oliu G, Soliva-Fortuny R (2008) Using polysaccharide-based edible coatings to enhance quality and antioxidant properties of fresh-cut melon. *LWT - Food Science and Technology* 41(10): 1862-1870.
- Prakash H, Senthilkumaran B, Sudhakumari CC et al. (2016) Recent advances in biosensor technology for potential applications – an overview. *Front Bioeng Biotechnol* 4(11).
- Swami SN (2004) Radiation synthesis of polymeric hydrogels for swelling-controlled drug release studies. <http://researchdirect.westernsydney.edu.au/islandora/object/uws%3A698/datastream/PDF/view> (dostęp: 27.12.18)