

- 139** Izzivi na področju rakavih obolenj in odzivnosti na presejalne programe na Gorenjskem – *Alenka Hafner, Vesna Zadnik, Darja Zupan*
- 151** Telesna vadba kot terapija kroničnih nenalezljivih bolezni – *Jerica Založnik, Sanja Mazič*
- 159** Posledice zdravljenja raka grla – *Alenka Kravos*
- 167** Nevrokognitivne in psihološke posledice po poškodbi glave in možganov – *Manca Leben, Primož Gradišek*
- 183** Tuberkuloza osrednjega živčnega sistema – radiološki pogled – *Mojca Tuta, Katarina Šurlan Popovič*
- 193** Visceralna lišmanioza – endemična bolezen v Sredozemlju – *Tina Šmid, Miha Skvarč*
- 203** Obravnava bolnika z vrtoglavico v družinski medicini – sistematični pregled literature – *Nina Sodja, Danica Rotar Pavlič*
- 211** Analitski in konceptualni izzivi pri raziskovanju človeške črevesne mikrobiote za potrebe personalizirane večnivojske medicine – *Robert Šket, Zala Prevoršek, Deni Košeto, Aleksandar Sebastijanovič, Simona Konda, Jerca Bajuk, Blaž Stres*
- 235** Diagnostični izziv
- 241** Novice
- 251** Seznam diplomantov
- 253** Navodila avtorjem
- 259** Guidelines for Authors

Alenka Hafner¹, Vesna Zadnik², Darja Zupan³

Izzivi na področju rakavih obolenj in odzivnosti na presejalne programe na Gorenjskem

Challenges Regarding Cancer Diseases and Response Rate to Cancer Screening Programs in the Gorenjska Region

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: incidenca raka, umrljivost, program Svit, program ZORA, občine

IZHODIŠČA. Incidenca raka v razvitem svetu iz leta v leto narašča, zato je udeležba v presejalnih programih pomemben element skrbi za zdravje. **METODE.** Za spremljanje razširjenosti raka na Gorenjskem in v Sloveniji so bili uporabljeni podatki spletišča Slora za obdobje 2003–2015. Center za upravljanje programov preventive in krepitev zdravja, ki deluje pod okriljem Nacionalnega inštituta za javno zdravje, je bil vir podatkov o odzivnosti v program Svit za obdobje 2010–2015. Podatki o pregledanosti v programu ZORA, za triletna drseča obdobja v letih 2007–2015, pa so bili pridobljeni s spletne strani ZORA. Podatki o odzivnosti/pregledanosti so prikazani na ravni Gorenjske in na ravni upravnih enot ter občin. **REZULTATI.** Starostno standardizirana incidenčna stopnja raka je bila v opazovanem obdobju na Gorenjskem višja, starostno standardizirana umrljivostna stopnja pa je bila višja na ravni Slovenije. V letu 2015 so bili najpogostejši novoodkriti raki: kožni rak (brez malignega melanoma), rak prostate, pljučni rak, rak dojke ter rak debelega črevesa in danke. Prebivalci Gorenjske so najpogosteje umirali zaradi pljučnega raka, raka debelega črevesa in danke ter raka prostate. Presejalna programa Svit in ZORA na Gorenjskem že kažeta ugodne rezultate na področju zniževanja obolevnosti za rakom. Po pregledanosti v programu ZORA je Gorenjska v letih 2012–2015 še presegala ciljno 70 % pregledanost, vendar se je ta zniževala. Upravna enota Škofja Loka in njene občine so imele v programu ZORA najboljšo pregledanost. Po odzivnosti v program Svit se je Gorenjska z 62 % v letu 2015 uvrstila na drugo mesto. Odzivnost moških je bila za 7 % slabša od odzivnosti žensk. Najboljšo odzivnost je imela upravna enota Škofja Loka in vse štiri njene občine. Oba kazalnika udeležbe v presejalnih programih sta bila med seboj močno statistično značilno povezana, udeležba v obeh presejalnih programih pa je bila značilno boljša v občinah z večjo stopnjo delovne aktivnosti in večjo površino stanovanj. **ZAKLJUČKI.** Preprečevanje in zgodnje odkrivanje raka, tudi s pomočjo presejalnih programov, predstavlja ključni element, ki lahko pripomore k izboljšanju kakovosti življenja posameznikov in zmanjšanju bremena raka v populaciji.

¹ Prim. Alenka Hafner, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Območna enota Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj; alenka.hafner@nizj.si

² Izr. prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³ Mag. Darja Zupan, univ. dipl. org., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Območna enota Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

ABSTRACT

KEY WORDS: cancer incidence, mortality rate, program Svit, program ZORA, municipalities

BACKGROUND. In the developed world, the constant increase of cancer incidence is a fact, and participation in screening programs is an important health care element. **METHODS.** Data from the Slora website were used to estimate the cancer burden in Gorenjska and in Slovenia for the 2003–2015 period. The National Institute of Public Health and its Centre for the Management of Prevention and Health Promotion Programs were the source of data on the program Svit's response rate for the 2010–2015 period. Data for the three-year moving average of the 2007–2015 period were obtained from the website ZORA. Information about the response rate / smear coverage is shown for Gorenjska and at the level of administrative units and municipalities. **RESULTS.** In the observed period, the age-standardized cancer incidence rate in Gorenjska was higher than Slovenia's national averages; however, the mortality rates were comparable. In 2015, the most common newly discovered cancers were skin cancer (without malignant melanoma), prostate cancer, lung cancer, breast cancer and colorectal cancer. In residents of Gorenjska, the leading causes of cancer death were lung cancer, colorectal cancer and prostate cancer. In the Gorenjska region, the screening programs Svit and ZORA are showing positive results in lowering cancer incidence. The target of 70% smear coverage in the program ZORA was exceeded in the 2012 to 2015 period in Gorenjska, but it is in decline. The program ZORA smear coverage was highest in the administrative unit of Škofja Loka and its municipalities. In 2015, its 62% response rate to the program Svit placed Gorenjska region on the second place nationwide. The response rate in men was 7% lower than in women. The best response rate was observed in the administrative unit of Škofja Loka and all of its four municipalities. Both indicators of participation in screening programs are statistically significantly correlated with each other, and participation in both screening programs was significantly better in municipalities with higher working activity and larger living area. **CONCLUSIONS.** Prevention and early detection of cancer, including through screening programs, are a key element that can help improve the quality of life of individuals and reduce the cancer burden in the population.

IZHODIŠČA

Kronične nenalezljive bolezni, predvsem bolezni srca in žilja, rak, kronične bolezni dihal in sladkorna bolezen, predstavljajo največje izzive za zdravje in razvoj sodobne družbe. Te bolezni so vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti v večini evropskih držav. V Sloveniji so vzrok za 70–80 % vseh smrti, med vzroki smrti sta na prvih dveh mestih bolezni srca in žilja ter rak (1, 2).

Tako kot v svetu in v Evropi število rakavih obolenj iz leta v leto narašča tudi v Sloveniji in na Gorenjskem. Breme raka je mogoče zmanjšati z raznimi javno-

zdravstvenimi ukrepi, med drugim tudi s presejanjem. Presejanje je v širšem pomenu preiskovanje navidezno zdravih ljudi s preprostimi preiskavami, da bi pri njih odkrili morebitno zgodnjo obliko bolezni ali njene predstopnje in jo začeli zdraviti, preden povzroči resne zdravstvene težave. Sam presejalni test ne da končne diagnoze raka, temveč izloči tiste, pri katerih je potrebna dodatna diagnostika. Osnovni cilj presejanja za raka je preprečiti smrt zaradi določene vrste raka, kar lahko merimo s specifično umrljivostjo v skupini redno pregledovane populacije (3–5). Znano je, da

lahko z organiziranim presejanjem doseže-mo učinek na populaciji le, če se preseja-nja redno udeležuje zadosten delež ciljnega prebivalstva (najmanj 70 %), zlasti če ga spremlja primeren nadzor kakovosti na vseh korakih organiziranega programa (6).

Svet Evropske unije je leta 2003 na os-novi dokazov iz številnih raziskav državam članicam priporočil, naj do leta 2008 vzpo-stavijo organizirane presejalne programe za raka materničnega vratu (RMV), raka dojke ter raka debelega črevesa in danke (RDČD). Dokument vsebuje priporočila za uporab-ljene presejalne teste, starostno obdobje in presejalni interval (7).

V Sloveniji potekajo vsi trije priporočeni presejalni programi za raka, in sicer Državni presejalni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vra-tu (program ZORA), Državni program pre-sejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in RDČD (program Svit) ter Dr-žavni presejalni program za raka dojk (pro-gram DORA). Program Svit vključuje oba spola, programa ZORA in DORA le ženske. Program ZORA je bil uveden leta 2003, pro-gram Svit leta 2009 in program DORA v letu 2008, a področje cele Slovenije po-kriva šele od začetka leta 2018 (8–10).

Tako program ZORA kot program Svit (odzivnost nanju v Sloveniji in na Gorenj-skem v nadaljevanju podrobneje prikazuje-mo) sledita visokim standardom za zagotav-ljanje kakovosti presejanja. Odgovornosti in navodila za izvajalce presejalnega progra-ma ZORA so zapisana v strokovnih smer-nicah, dostopnih na spletni strani progra-ma (8). Smernice programa ZORA temeljijo na mednarodnih strokovnih priporočilih in evropskih smernicah za zagotavljanje kako-vosti pri presejanju RMV (7, 11, 12). Tudi program Svit ima jasno opredeljene odgo-vornosti in navodila za izvajalce v Sloven-skih smernicah zagotavljanja kakovosti presejanja RDČD, ki temeljijo na strokov-nih priporočilih, objavljenih v Evropskih smernicah za zagotavljanje kakovosti na po-

dročju presejalnih programov in diagnosti-ke RDČD (13, 14).

Namen prispevka je opredeliti breme raka na Gorenjskem in proučiti, ali je ude-ležba v presejalnih programih za raka v go-renjski regiji odvisna od socioekonomskih determinant občine.

METODE

Podatki o razširjenosti raka se v Sloveniji zbirajo v Registru raka Republike Sloveni-je, ki deluje že od leta 1950 dalje. Zaradi zah-tevnosti zbiranja, preverjanja in analize podatkov minejo dve do tri leta, preden pri-de do njihove končne objave. Za spremlja-nje bremena raka na Gorenjskem in v Slo-veniji so bili uporabljeni podatki spletišča Slora za obdobje 2003–2015 (15). Podatki o pregledanosti v programu ZORA za tri-letna drseča obdobja v letih 2007–2015 so bili pridobljeni s spletne strani ZORA. Na-našajo se na ciljno skupino žensk, starih 20–64 let (8). Center za upravljanje progra-mov preventive in krepitve zdravja, ki de-luje pod okriljem Nacionalnega inštituta za javno zdravje, je bil vir podatkov o odziv-nosti v program Svit za obdobje 2010–2015 v ciljni populaciji oseb obeh spolov, starih 50–69 let, v letu 2015 je bil program v dru-gem polletju razširjen na ciljno skupino oseb, starih 50–74 let. Podatki so prikaza-ni za vsako leto posebej, ne za dvoletni ci-kel (16–21). Vira podatkov s področja deter-minant zdravja sta publikaciji Zdravje v občini (Nacionalni inštitut za javno zdrav-je) in Slovenske regije in občine v številkah (Statistični urad Republike Slovenije) (22, 23). Podatki o odzivnosti/pregledanosti so prikazani na ravni Gorenjske in na ravni upravnih enot ter občin.

Breme raka je opisano z incidenco in umrljivostjo ter s starostno standardizira-nimi stopnjami (SSS) incidence in umrlji-vosti. Povezava med kazalnikoma udeležbe v presejalnih programih ter kazalniki s po-dročja determinant zdravja in zdravstvenega stanja je opisana s pomočjo Pearsonovega

korelacijskega koeficienta z upoštevanjem stopnje zaupanja pet odstotkov.

REZULTATI

Breme raka na Gorenjskem

Leta 2015 je bilo na Gorenjskem novoodkritih 1.503 primerov raka (123 več kot leta 2014), 835 pri moških in 668 pri ženskah. Pogostost pojavljanja novih primerov raka (incidenca) je bila tako pri moških (SSS = 762,1) kot pri ženskah (SSS = 481,4) višja kot v Sloveniji (moški: SSS = 707,7; ženske: SSS = 473,4).

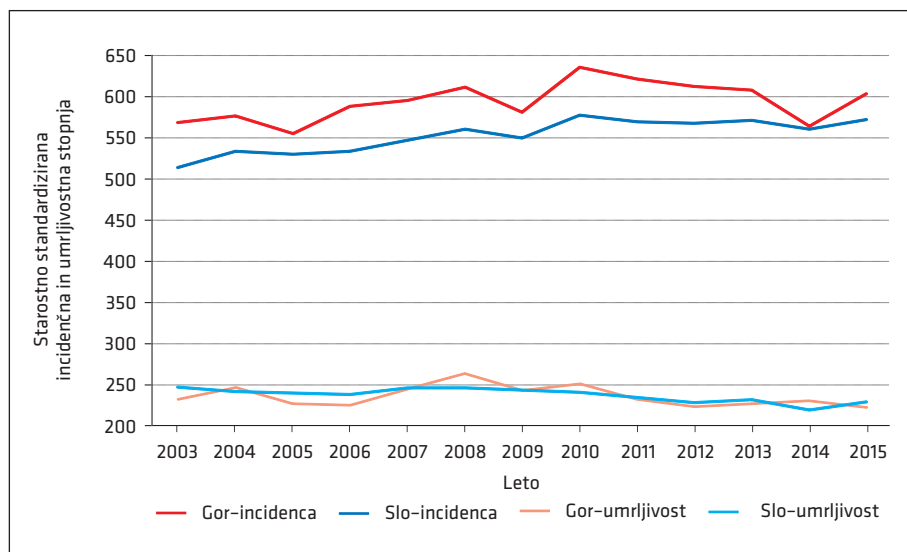
Medtem ko se je v Sloveniji SSS incidenca raka med leti 2003–2015 statistično značilno povečevala, na Gorenjskem trend ni bil statistično značilen, je pa bila SSS na Gorenjskem vso opazovano obdobje višja kot v Sloveniji (slika 1).

V letu 2015 so bili najpogostejši novoodkriti raki na Gorenjskem: kožni rak (brez malignega melanoma), rak prostate, pljučni rak, rak dojke in RDČD – teh pet vrst je obsegalo kar 60 % vseh novih primerov rakavih bolezni. Pri moških je bil na prvem mestu rak prostate (21,0 % vseh novih primerov

raka), pri ženskah pa rak dojke (21,7 %). V Sloveniji so bili najpogostejši novoodkriti raki isti, je pa bila na Gorenjskem tega leta višja stopnja incidence vseh kožnih rakov (nemelanomskih in melanomskega) ter raka prostate in pljuč kot v Sloveniji (15).

Leta 2015 je bil rak na Gorenjskem vzrok smrti 599 oseb, od tega 337 moških in 262 žensk. To je 19 smrti manj kot leto prej. Umrljivost zaradi raka je bila tega leta na Gorenjskem (SSS = 222,9) malo nižja kot v Sloveniji (SSS = 229,4). SSS umrljivosti se je v Sloveniji v obdobju 2003–2015 statistično značilno zmanjševala, na Gorenjskem pa se ni pomembno spreminjala (slika 1).

Rak je bil s 33 % vseh smrti v letu 2015 na Gorenjskem drugi najpogostejši vzrok smrti, takoj za boleznimi srca in žilja. Pri moških pa je rak že nekaj let kar vodilni vzrok smrti (24). Med rake, zaradi katerih je leta 2015 umrlo največ prebivalcev Gorenjske, so se uvrščali pljučni rak, RDČD ter rak prostate. Ob tem je bila tega leta v primerjavi s Slovenijo na Gorenjskem višja stopnja umrljivosti zaradi pljučnega raka (15).



Slika 1. Starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja raka, Slovenija in Gorenjska, 2003–2015 (15). Slo – Slovenija, Gor – Gorenjska.

Presejalni programi na Gorenjskem

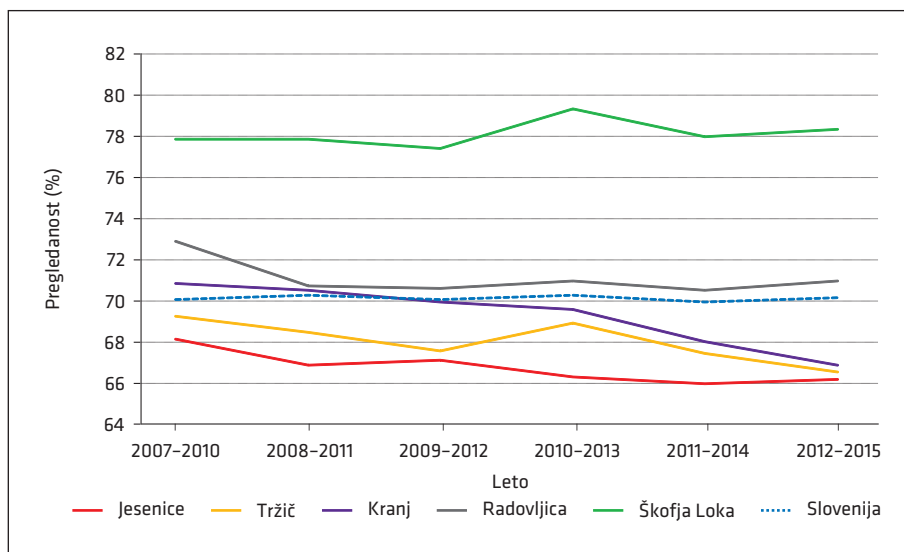
Presejalna programa Svit in ZORA tudi na Gorenjskem že kažeta ugodne rezultate na področju zniževanja incidence, program DORA pa je bil šele v letu 2018 uveden na celotnem območju Gorenjske.

Program ZORA

RMV tudi po zaslugi programa ZORA v Sloveniji postaja redek rak. Število novih primerov se od leta 2003 naprej statistično značilno znižuje, tako v Sloveniji kot tudi na Gorenjskem. Na novo so za njim na Gorenjskem leta 2015 obbolele tri ženske, istega leta je bil ta rak vzrok smrti devetih Gorenjk (tabela 1).

Tabela 1. Incidenca in umrljivost zaradi raka materničnega vratu, Slovenija in Gorenjska, 2003–2015 (8, 15).

Leto	Število novih primerov v Sloveniji	Število novih primerov na Gorenjskem	Umrli v Sloveniji	Umrli na Gorenjskem
2003	211	28	55	2
2004	198	17	48	5
2005	182	17	39	3
2006	162	15	62	12
2007	154	13	44	6
2008	130	18	43	0
2009	131	11	50	2
2010	141	12	43	1
2011	142	13	42	6
2012	118	9	43	3
2013	124	13	41	2
2014	114	11	49	5
2015	119	3	50	9



Slika 2. Triletna pregledanost v programu ZORA za ženske, stare 20–64 let, v šestih drsečih triletnih obdobjih (1. 7.–30. 6.), upravne enote na Gorenjskem (8).

Incidenca RMV se je po uvedbi programa zmanjšala v vseh starostnih skupinah. Gorenjska je po pregledanosti v programu ZORA v obdobju 2012–2015 še presegala ciljno 70 % pregledanost, žal pa trend ni bil najbolj ugoden, saj je bila v tem obdobju, predvsem na račun upravnih enot Jesenice, Kranj in Tržič, regija kot celota že pod slo-

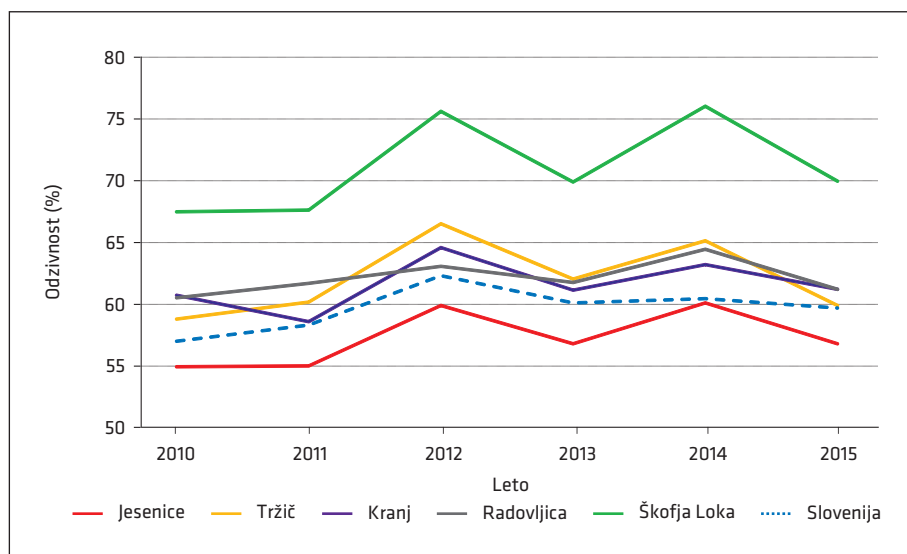
venskim povprečjem. Najboljšo odzivnost (78,7 %) je imela upravna enota Škofja Loka (slika 2) (8, 15).

Program Svit

Tudi program Svit že kaže ugodne rezultate. Število novih primerov RDČD je leta 2010 (leto po uvedbi programa) doseglo tako

Tabela 2. Incidenca in umrljivost zaradi raka debelega črevesa in danke, Slovenija in Gorenjska, 2003–2015 (8, 15).

Leto	Število novih primerov v Sloveniji	Število novih primerov na Gorenjskem	Umrli v Sloveniji	Umrli na Gorenjskem
2003	1.220	123	711	65
2004	1.313	109	671	65
2005	1.237	135	645	61
2006	1.311	107	681	44
2007	1.420	125	777	55
2008	1.463	159	759	82
2009	1.582	140	791	76
2010	1.729	172	789	88
2011	1.637	162	771	67
2012	1.544	145	757	64
2013	1.380	133	795	79
2014	1.417	133	738	74
2015	1.357	126	782	65



Slika 3. Odzivnost v program Svit, upravne enote na Gorenjskem, 2010–2015 (16–21).

v Sloveniji kot na Gorenjskem najvišjo vrednost, od tedaj pa se znižuje (tabela 2), poleg tega je več rakov odkritih zgodaj ali pa so odstranjene tudi že predrakave spremembe. Na Gorenjskem je bilo v letu 2015 v okviru programa Svit na novo odkritih 20 RDČD ter 258 napredovalih adenomov. Po odzivnosti v program Svit se je Gorenjska z 62 % v tem letu uvrščala na drugo mesto v Sloveniji. Še vedno, tudi na Gorenjskem, v odzivnosti moški za 7 % zaostajajo za ženskami (moški: 58,2 %, ženske: 65,4 %), čeprav je RDČD pri njih pogostejši. Najboljšo odzivnost ima upravna enota Škofja Loka, najslabšo pa upravna enota Jesenice (slika 3) (16–21).

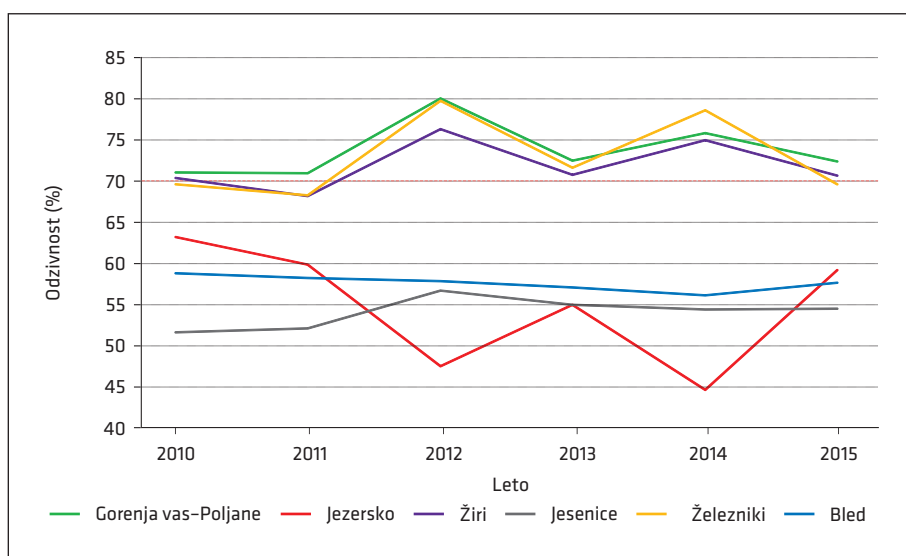
Programa ZORA in Svit po gorenjskih občinah

Na sliki 4 in 5 prikazujemo trend odzivnosti v program Svit in pregledanosti v programu ZORA v treh najbolj in treh najmanj uspešnih gorenjskih občinah. Med občine z najboljšo odzivnostjo so se tako v programu Svit kot v programu ZORA na Gorenjskem uvrstile iste tri občine: Žiri, Železniki in Gorenja vas – Poljane. Vse so večino opazovanega obdobja že presegale ciljno 70-

stotno odzivnost v obeh programih. Občina Jezersko je občina z najslabšo odzivnostjo v obeh programih. Slabo odzivnost v obeh programih smo opazili tudi v občini Jesenice (8, 16–21).

V tabeli 3 sta odzivnost in pregledanost za zadnje razpoložljivo obdobje prikazani številčno, vzporedno z nekaterimi kazalniki s področja determinant zdravja (razvitost občine, stopnja delovne aktivnosti, stopnja registrirane brezposelnosti, indeks staranja, povprečna površina stanovanj) in zdravstvenega stanja (bolniška odsotnost). Vsakemu kazalniku je dodan rang 1–18, kjer rang 1 pomeni najboljšo doseženo vrednost kazalnika med gorenjskimi občinami in 18 najslabšo.

Oba kazalnika udeležbe v presejalnih programih sta med seboj močno statistično značilno povezana (Pearsonov korelacijski koeficient = 0,835, $p = 0,000$). Hkrati smo ugotovili tudi, da je udeležba v obeh presejalnih programih značilno boljša v občinah z večjo stopnjo delovne aktivnosti in večjo površino stanovanj. Pregledanost v programu ZORA je poleg tega statistično značilno povezana še z razvitostjo občine



Slika 4. Odzivnost v program Svit, občine z najboljšo in najslabšo odzivnostjo na Gorenjskem (8, 16–21).

Tabela 3. Odzivnost v program Svít, pregledanost v programu ZORA, razvitost občine, stopnja delovne aktivnosti, bolniška odsotnost, stopnja registrirane brezposelnosti, indeks staranja in povprečna površina stanovanja (22, 23).

	Odzivnost v program Svít (%) ^a	Odzivnost v program Svít (rang)	Pregledanost v programu ZORA (%) ^b	Pregledanost v programu ZORA (rang)	Razvitost občine	Razvitost občine (rang)	Stopnja delovne aktivnosti	Stopnja delovne aktivnosti (rang)	Bolniška odsotnost	Bolniška odsotnost (rang)	Stopnja registrirane brezposelnosti	Stopnja registrirane brezposelnosti (rang)	Indeks staranja	Indeks staranja (rang)	Povprečna površina stanovanj (m ²)	Povprečna površina stanovanj (rang)
Bled	56,1	16	69,2	12	1,1	7	57,6	16	10,9	12	9,5	14	154,6	17	95	10
Bohinj	61,2	13	70,8	8	0,9	15	60,6	9	14,0	17	8,1	9	154,0	16	76	17
Cerklje na Gorenjskem	61,4	12	69,9	10	1,2	2	62,6	5	9,7	4	7	5	83,2	2	100	7
Gorenja vas – Poljane	75,7	2	79,7	3	1,1	7	63,7	4	9,7	4	6,2	2	65,1	1	108	2
Gorje	57,6	15	70,1	9	0,9	15	58,0	13	12,6	15	8,9	12	126,1	10	98	8
Jesenice	54,1	17	68,4	15	1,1	7	55,2	18	15,8	18	12,5	18	121,4	9	66	18
Jezersko	43,9	18	62,2	18	0,8	18	57,7	15	13,4	16	7,1	6	126,8	11	82	13
Kranj	60,2	14	69,0	14	1,2	2	60,0	10	10,2	9	10,8	16	110,3	8	80	14
Kranjska Gora	64,0	11	64,9	17	1,0	12	55,9	17	10,4	10	9,6	15	200,2	18	77	16
Naklo	64,3	9	72,1	7	1,2	2	59,1	12	9,9	7	7,7	8	106,4	7	110	1
Preddvor	67,7	5	69,7	11	0,9	15	64,7	3	8,4	1	6,9	4	129,4	12	98	8
Radovljica	64,2	10	73,4	5	1,1	7	59,3	11	10,8	11	9,4	13	132,6	13	90	11
Šenčur	64,8	8	72,3	6	1,3	1	62,1	6	9,7	4	7,5	7	88,3	3	101	6
Škofja Loka	70,0	4	76,7	4	1,2	2	61,2	7	11,0	13	8,5	11	101,9	6	89	12
Tržič	65,1	7	69,1	13	1,0	12	58,0	13	11,3	14	11,6	17	133,6	15	80	14
Železniki	78,5	1	81,1	1	1,1	7	65,0	2	9,2	2	6,3	3	92,8	4	102	5
Žiri	74,6	3	80,3	2	1,2	2	66,6	1	10,1	8	4,8	1	101,6	5	107	3
Žirovnica	67,4	6	68,0	16	1,0	12	61,2	7	9,6	3	8,1	9	132,8	14	103	4

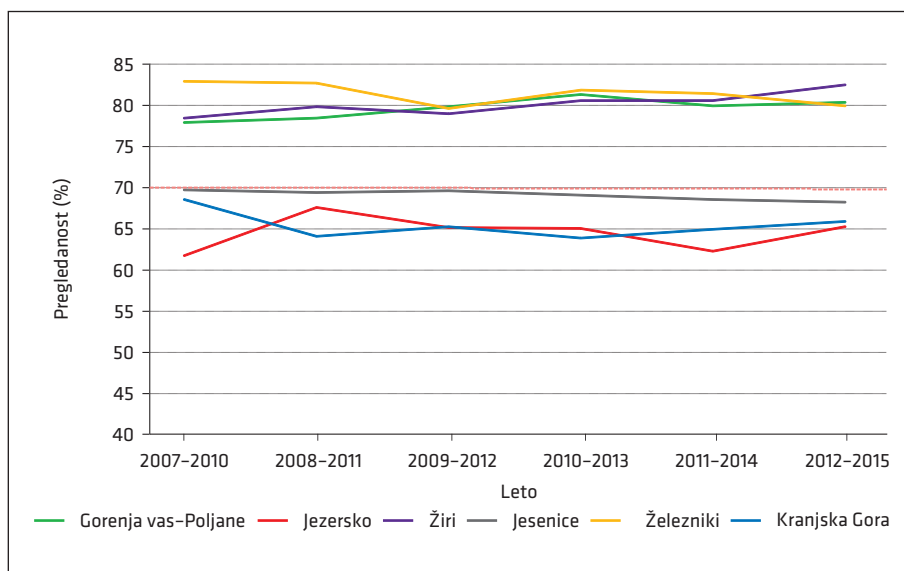
^a 2014

^b povprečje let 2011–2014

(Pearsonov korelacijski koeficient = 0,508, $p = 0,032$), stopnjo registrirane brezposelnosti (Pearsonov korelacijski koeficient = -0,511, $p = 0,030$) in indeksom staranja (Pearsonov korelacijski koeficient = -0,625, $p = 0,006$). Odzivnost v program Svit pa je statistično značilno boljša še v občinah z nizko bolniško odsotnostjo (Pearsonov korelacijski koeficient = -0,656, $p = 0,003$) (tabela 4).

RAZPRAVA

Zdravje ni povezano le z biološkimi dejavniki (spol, starost, dednost), temveč nanj pomembno vplivajo tudi vedenjski slog, socioekonomske, družbene, delovne in okoljske razmere. Različne raziskave in rutinsko zbrani podatki kažejo, da sta zdravje in vedenjski slog prebivalcev Gorenjske boljša od slovenskega povprečja, saj se regija po



Slika 5. Pregledanost v programu ZORA, občine z najboljšo in najslabšo odzivnostjo na Gorenjskem (8, 16–21).

Tabela 4. Korelacijski koeficienti med kazalnikoma udeležbe v presejalnih programih Svit in ZORA ter kazalniki determinant zdravja občine (22, 23).

		Razvitost občine	Stopnja delovne aktivnosti	Bolniška odsotnost	Stopnja registrirane brezposelnosti	Indeks staranja	Povprečna površina stanovanj
Odzivnost v program Svit ^a	Pearsonov korelacijski koeficient	0,411	0,736	-0,656	-0,464	-0,389	0,554
	p	0,090	0,000	0,003	0,052	0,111	0,017
Pregledanost v programu ZORA ^b	Pearsonov korelacijski koeficient	0,508	0,722	-0,380	-0,511	-0,625	0,557
	p	0,032	0,001	0,120	0,030	0,006	0,016

^a 2014

^b povprečje 2011–2014

večini zdravstvenih kazalnikov uvršča med manj obremenjena območja v slovenskem prostoru: ima nižjo umrljivost, manj bolnišničnih zdravljenj, nižji bolniški stalež, nižje povprečno število obiskov pri splošnem zdravniku ali specialistu itd. (25). To je tudi regija, kjer je največji delež prebivalcev na osnovi raziskave Z zdravjem povezan vedenjski slog 2012 svojo skrb za zdravje ocenjeval kot dobro oz. zelo dobro (26).

Še vedno pa obstajajo številna področja, med njimi tudi rak, kjer regija lahko išče izzive. Višja SSS incidence raka ob primerljivi SSS umrljivosti ni nujno negativen kazalnik, saj lahko pomeni bolj osveščene prebivalce, ki hitreje iščejo zdravniško pomoč, dobro dostopnost do zdravstvenega varstva, zdravnike prvega kontakta, ki hitro prepoznavajo zgodnje rakave spremembe itd. V letu 2015 so bili najpogostejši novoodkriti raki na Gorenjskem isti kot v Sloveniji (kožni rak brez melanoma, rak prostate, pljučni rak, rak dojke in RDČD). Na Gorenjskem je bilo v primerjavi s celotno Slovenijo več kožnega raka (melanomskega in nemelanomskega) in raka prostate. Rak je bil s 33 % drugi najpogostejši vzrok vseh smrti, pri moških je že nekaj let kar vodilni vzrok smrti. Med rake, zaradi katerih je leta 2015 umrlo največ prebivalcev Gorenjske, so se uvrščali pljučni rak, RDČD in rak prostate.

Presejalni programi lahko odigrajo pomembno vlogo pri zmanjševanju umrljivosti zaradi raka, tisti, ki prepoznava tudi predrakave spremembe, pa znižujejo tudi incidenco, kar velja tako za program ZORA kot program Svit.

Program ZORA je v letih 2003–2015 na Gorenjskem pomembno znižal incidenco RMV (2003: 28 novih primerov; 2015: trije novi primeri), celo bolj kot v Sloveniji (14). Vendar pa trend pregledanosti v programu ZORA na Gorenjskem ni ugoden, predvsem zaradi upravnih enot Tržič, Kranj in Jesenice, ter za dvig pregledanosti zahteva dodatno ukrepanje pri ciljni populaciji in izvajalcih. Gorenjska regija se po odzivnosti

v program Svit v slovenskem merilu ves čas uvršča v sam vrh. Enako kot v Sloveniji je bilo na Gorenjskem največje število novih primerov RDČD zabeleženo leta 2010, leto po uvedbi programa, od tedaj pa pada, kar kaže, da program Svit že daje rezultate. Odzivnost v program je bila tudi pri Svitu najboljša v območju upravne enote Škofja Loka.

Namen spremljanja odzivnosti/pregledanosti po občinah je bil identifikacija tistih občin, ki potrebujejo dodatne aktivnosti za dvig udeležbe v presejalnih programih. Kljub različni ciljni skupini (Program ZORA: ženske, v starosti 20–64 let; Program Svit oba spola, v starosti 50–69 let oz. 74 let) so bile pri obeh programih na najboljših mestih (Žiri, Železniki in Gorenja vas – Poljane) in na najslabših (Jezersko in Jesenice) iste občine. V 18 gorenjskih občinah sta oba kazalnika udeležbe v presejalnih programih med seboj močno statistično značilno povezana. Povezanost med programoma je nakazovala, da bi določene determinante zdravja in zdravstvenega stanja v občinah lahko imele vlogo tudi pri udeležbi v presejalnih programih. Udeležba v obeh presejalnih programih je bila značilno boljša v občinah z večjo stopnjo delovne aktivnosti in večjo površino stanovanj. Blagostanje bi lahko bilo eden od pomembnih dejavnikov, ki vpliva tudi na odzivnost v presejalnih programih, verjetno pa tudi na boljšo skrb za lastno zdravje. Občine Žiri, Železniki in Gorenja vas – Poljane ter Škofja Loka, ki spadajo v upravno enoto Škofja Loka, se uvrščajo v skupino razvitejših občin z nadpovprečno stopnjo delovne aktivnosti. Tako po zdravstvenih kot demografskih in gospodarskih kazalcih so v gorenjskem (tudi slovenskem) vrhu, ravno nasprotno pa velja za občini Jesenice in Jezersko. Poleg tega je za občino Jezersko značilna tudi slaba dostopnost do zdravstvenega varstva (splošni/družinski zdravnik je na lokaciji le enkrat tedensko, ginekologa ni).

Pregledanost v programu ZORA je v gorenjskih občinah poleg tega statistično značilno povezana še z razvitostjo občine, stopnjo registrirane brezposelnosti in indeksom staranja. Vsi omenjeni kazalniki so tudi lahko odraz blagostanja in boljših demografskih razmer. Odzivnost v program Svit pa je statistično značilno boljša še v občinah z nizko bolniško odsotnostjo.

S prispevkom želimo opozoriti na nekatere determinante zdravja in zdravstvenega stanja, ki so se na Gorenjskem pokazali kot pomembni pri odzivnosti v presejalne programe, pa doslej v tej povezavi še niso bili izpostavljeni. Čeprav so v gorenjski regiji omenjene determinante zdravja in zdravstvenega stanja statistično značilno povezane z udeležbo v presejalnih programih, pa ni jasno, ali to velja (in za katere) tudi v ostalih slovenskih regijah.

Za dvig odzivnosti v obeh presejalnih programih v občinah Jezersko in Jesenice je poleg promocije samih programov pomembno predvsem delo z ranljivimi skupinami prebivalstva (socioekonomsko šibkejšimi) ter skrb za blagostanje občanov (dostopna stanovanja in delovna mesta itd.), v občini Jezersko pa še povečanje dostopnosti zdravstvenega varstva. V programu

ZORA je pomembno tudi, da osebni ginekologi redno vabijo vse, ki se ne odzivajo. Z urejenimi stanovanjskimi razmerami in zaposlitvijo poraste življenjski optimizem in tudi motiviranost za skrb za lastno zdravje, delovanje na tem področju pa seveda presega okvire zdravstvenega varstva.

ZAKLJUČEK

Preprečevanje in zgodnje odkrivanje raka, tudi s pomočjo presejalnih programov, predstavlja enega ključnih elementov, ki lahko pripomore k izboljšanju kakovosti življenja posameznikov in zmanjševanju bremena raka v populaciji.

Zdravje posameznika, ki vpliva tudi na zdravje populacije, je temelj družbenega in gospodarskega razvoja in tudi obratno. Skrb za zdravje ne more biti prepuščena le posamezniku in zdravstvu, ampak mora biti vključena v vse politike v regiji. S ciljem zmanjševanja neenakosti v zdravju mora krepitev zdravja vključevati kombinacije intervencij, ki so posebej usmerjene na socioekonomsko šibkejšše skupine in presejajo zdravstveno izobrazženost ter izpeljujejo strukturne in organizacijske spremembe za ustvarjanje zdravju spodbudnega okolja (25).

LITERATURA

1. Resolucija o nacionalnem programu prehranske politike 2005–2010 (ReNPPP). Uradni list RS št. 98/2005.
2. Inštitut za varovanje zdravja. Strokovna in organizacijska izhodišča za obeležitev Svetovnega dneva hipertenzije 2012. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 2012.
3. Primic Žakelj M, Zadnik V. Presejanje in zgodnje odkrivanje raka. In: Novakovič S, Hočevar M, Jezeršek Novakovič B, eds. Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009. p. 50–5.
4. Primic Žakelj M. Presajanje za raka kot javnozdravstveni ukrep. In: Primic Žakelj M, Jančar B, Čeh F, eds. Državni presejalni programi za raka. 19. seminar »In memoriam dr. Dušana Reje«: zbornik predavanj; 2011 Oct. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku. p. 7–12.
5. Kadivec M, Krajc M. Rezultati in kazalniki uspešnosti programa DORA. In: Primic Žakelj M, Jančar B, Čeh F, eds. Državni presejalni programi za raka. 19. seminar »In memoriam dr. Dušana Reje«: zbornik predavanj; 2011 Oct; Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku. p. 40–8.
6. Jarm K, Ivanuš U, Krajc M, et al. Državna presejalna programa za raka materničnega vratu in dojke. In: Grmek Košnik I, Hvalič Touzery S, Skela Savič B, eds. Kronične bolezni sodobne družbe: od zgodnjega odkrivanja do paliativne oskrbe. 5. Simpozij Katedre za temeljne vede: zbornik prispevkov; 2014 Oct 14; Jesenice: Fakulteta za zdravstvo Jesenice. p. 99–106.
7. Commission of the European Communities: Proposal for a council recommendation on cancer screening. EUR-Lex – 52003PC0230.
8. Program in register ZORA. Epidemiologija in register raka [internet]. Onkološki inštitut Ljubljana; c2016 [citirano 2016 Jan 26]. Dosegljivo na: <https://zora.onko-i.si/program-zora/>
9. Program Svít [internet]. Nacionalni inštitut za javno zdravje RS; c2014 [citirano 2018 Jul 18]. Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/sl/program-svit>
10. Program DORA [internet]. Onkološki inštitut Ljubljana; c2018 [citirano 2018 Jul 18]. Dosegljivo na: <https://dora.onko-i.si/>
11. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al., eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening [internet]. 2nd ed. Luxembourg: European Commission; c2008 [citirano 2018 Jul 18]. Dosegljivo na: http://screening.iarc.fr/doc/ND700717ENC_002.pdf
12. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, et al., eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening [internet]. 2nd ed. supplements. Luxembourg: European Commission; c2015 [citirano 2018 Jul 18]. Dosegljivo na: https://www.gisci.it/documenti/news/EW0115451ENN_002.pdf
13. Tepeš B, Kasesnik K, Novak Mlakar D, eds. Smernice Programa Svít: slovenske smernice zagotavljanja kakovosti presejanja raka debelega črevesa in danke [internet]. 1st ed. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2015 [citirano 2018 Jul 18]. Dosegljivo na: <https://www.program-svit.si/wp-content/uploads/2019/01/SmerniceProgramaSvit.pdf>
14. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, eds. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis [internet]. 1st ed. Luxembourg: European Commission; c2010 [citirano 2018 Jul 18]. Dosegljivo na: <http://www.kolorektum.cz/res/file/guidelines/CRC-screening-guidelines-EC-2011-02-03.pdf>
15. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka [internet]. Onkološki inštitut Ljubljana [citirano 2019 Jan 9]. Dosegljivo na: www.slora.si
16. Inštitut za varovanje zdravja RS. Letno poročilo o delovanju Programa Svít za leto 2010. Ljubljana. 2011.
17. Inštitut za varovanje zdravja RS. Letno poročilo o delovanju Programa Svít za leto 2011. Ljubljana. 2012.
18. Inštitut za varovanje zdravja RS. Letno poročilo o delovanju Programa Svít za leto 2012. Ljubljana. 2013.
19. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Letno poročilo o delovanju Programa Svít za leto 2013. Ljubljana. 2014.
20. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Letno poročilo o delovanju Programa Svít za leto 2014. Ljubljana. 2015.
21. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Letno poročilo o delovanju Programa Svít za leto 2015. Ljubljana. 2016.
22. Zdravje v občini [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2016 [citirano 2016 Nov 2]. Dosegljivo na: <http://obcine.nijz.si/Default.aspx?leto=2016>
23. Slovenske regije in občine v številkah. [internet]. Ljubljana. Statistični urad republike Slovenije. [citirano 2016 Nov 2]. Dosegljivo na: <https://www.stat.si/obcine/si/2014/Region/Index/9>
24. NIJZ podatkovni portal [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2016 [citirano 2016 Nov 2]. Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/sl/nijz-podatkovni-portal>
25. Hafner A, Hovnik Keršmanc M, Kavčič S, et al. Zdravje v gorenjski regiji. Kranj: Zavod za zdravstveno varstvo Kranj; 2012.
26. Hafner A, Hovnik Keršmanc M, Lesjak K. Raziskava Z zdravjem povezan vedenjski slog Gorenjska 2012. Kranj: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016.

Jerica Založnik¹, Sanja Mazić²

Telesna vadba kot terapija kroničnih nenalezljivih bolezni

Physical Exercise as Therapy for Chronic Non-communicable Diseases

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: telesna vadba, kronične nenalezljive bolezni, bolezni srca in žilja, hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 2, debelost, depresija

Kronične nenalezljive bolezni so vodilni vzrok smrti v svetu in predstavljajo veliko težavo 21. stoletja. Mednje uvrščamo bolezni srca in žilja, sladkorno bolezen tipa 2, arterijsko hipertenzijo, debelost, osteoporozo in depresijo, skupen pa jim je vsaj en dejavnik tveganja, tj. nezdrav življenjski slog. Telesna vadba je dejavnik, na katerega lahko vsak posameznik vpliva in s tem pripomore k zdravemu načinu življenja. Deluje kot preventivno sredstvo pri zdravih, saj vpliva na ohranitev in izboljšanje zdravja. Če pa je to porušeno in se pojavijo bolezni, lahko s pomočjo telesne dejavnosti vplivamo na potek bolezni; izboljša se prognoza, skrajša čas trajanja bolezni, zmanjša se število kliničnih simptomov in znakov ter prepreči nastanek zapletov ali pa se čas do pojava zapletov podaljša.

ABSTRACT

KEY WORDS: physical exercise, chronic non-communicable diseases, cardiovascular diseases, hypertension, diabetes mellitus type 2, obesity, depression

Chronic non-communicable diseases are the world's leading cause of death and they represent a significant problem of the 21st century. Among these are cardiovascular diseases, diabetes mellitus type II, arterial hypertension, obesity, osteoporosis and depression, which all share at least one common risk factor – unhealthy lifestyle. Exercise is a factor, which can affect every individual and contribute to a healthier lifestyle. It works as a preventive measure in healthy people, since it preserves and improves health. However, if a disease appears, physical activity influences the course of the disease, improves the prognosis, shortens illness duration, reduces the number of clinical signs and symptoms, and prevents complications or extends time before the occurrence of complications.

¹ Jerica Založnik, dr. med., Urgentni center, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; jerica.zalo@gmail.com

² Izr. prof. dr. Sanja Mazić, dr. med., Katedra za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Beogradu, Ulica Doktora Subotića 8, 11000 Beograd

UVOD

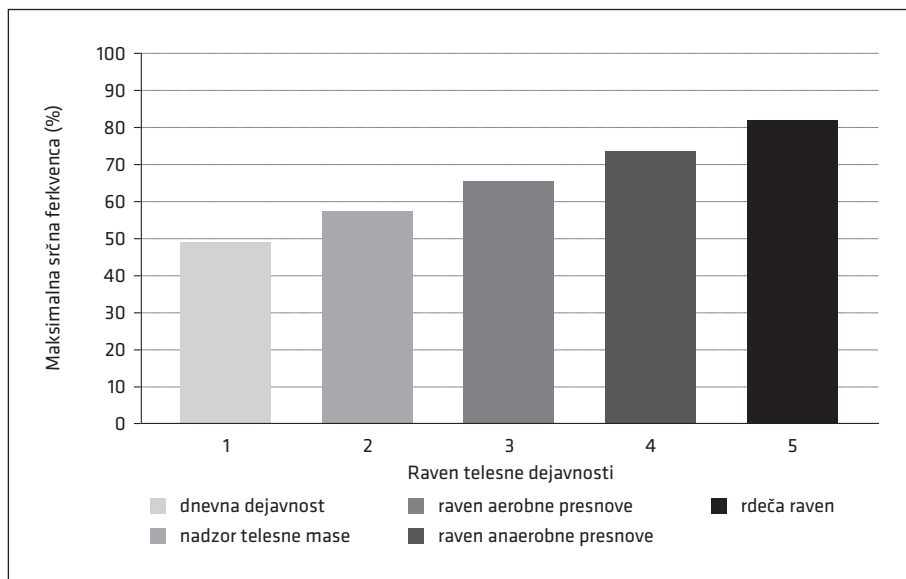
Telesna vadba je telesna dejavnost, ki je načrtovana, strukturirana, ima odrejeno število ponavljanj, njen cilj pa je ohranitev ali izboljšanje telesne sposobnosti. Telesno dejavnost definiramo kot krčenje skeletnega mišičja, pri čemer pride do porabe energije. Energijo merimo v kilodžulih (angl. *kilojoule*, kJ), kilokalorijah (angl. *kilocalorie*, kcal), metaboličnih ekvivalentih (angl. *metabolic equivalent of task*, MET) ali porabi kisika (VO_{2max}). Izraza telesna vadba in telesna dejavnost se uporabljata izmenično. Telesno sposobnost opredeljuje več komponent, ki so lahko vezane na atletske sposobnosti ali zdravje. Za zdravje so pomembne kardiorespiratorna vzdržljivost, struktura telesa, fleksibilnost, mišična vzdržljivost in moč. Biti telesno sposoben pomeni opravljati vsakodnevne naloge natančno in brez nepotrebne utrujenosti ter imeti dovolj energije za uživanje prostega časa in reševanje nepredvidljivih, izrednih položajev (1).

NAČRTOVANJE TELESNE VADBE

Telesna vadba mora biti prilagojena vsakemu posamezniku glede na njegove fizične sposobnosti, zdravstveno stanje in želene cilje. »FITT« je eden od načinov pravilnega načrtovanja telesne vadbe. Kratico in sam načrt sestavljajo štiri komponente: pogostost vadbe (angl. *frequency*), intenzivnost vaj (angl. *intensity*), trajanje vadbe (angl. *time*) in vrsta vaje (angl. *type*).

Pogostost vadbe je odvisna predvsem od ostalih komponent. Ameriška zveza športne medicine (American College of Sports Medicine, ACSM) po najnovejših priporočilih za ohranitev in izboljšanje zdravja priporoča zdravi odrasli populaciji vadbo od dva- do trikrat tedensko, in sicer najmanj 150 minut srednje ali 75 minut visoke intenzivnosti telesne dejavnosti tedensko (2).

Intenzivnost vadbe izberemo glede na želene cilje. Od narave vaje in hitrosti, s katero vajo izvajamo, je odvisna poraba energije, ki jo merimo v kJ/min, večkratnikih MET ali VO_{2max} . S pomočjo ciljne srčne frekvence med dejavnostjo je intenzivnost razdeljena v pet ravni (slika 1). Ciljno srčno frekvenco izračunamo s pomočjo formule:



Slika 1. Razdelitev ravni intenzivnosti telesne dejavnosti glede na maksimalno srčno frekvenco.

$$220 - \text{starost (leta)} = \text{maksimalni srčni utrip (utripi/minuto)}$$

$$\text{maksimalni srčni utrip} \times \text{intenzivnost} = \text{ciljni srčni utrip}$$

Za ohranitev in izboljšanje zdravja je priporočeni ciljni srčni utrip 60–90 % maksimalnega srčnega utripa (3).

Trajanje vadbe naj bi bilo najmanj 10 min za vsako vajo srednje ali visoke intenzivnosti. Eden od pristopov za doseganje priporočil je vsakodnevni sprehod, ki traja 30–60 min. Treba je poudariti, da so nekatere koristi telesne vadbe vidne šele po določenem obdobju, ko se trajanje tedenske vadbe poveča na 300 ali več minut (2). Vrste vaj naj bodo prilagojene zanimanju osebe in pozitivnim občutkom ob izvajanju. Le tako bo oseba telesno dejavna daljše obdobje, posledično pa bodo pozitivni učinki na telo večji.

Za doseganje boljše kondicije izvajamo aerobne in anaerobne vaje. S pomočjo merjenja njunih kapacitet definiramo telesno kondicijo. Za aerobne vaje sta značilna prenos in koriščenje kisika med daljšo intenzivno telesno dejavnostjo. Njeno kapaciteto predstavlja maksimalna aerobna sposobnost osebe, opredeljena z VO_{2max} . To je največja količina kisika, ki je lahko prenesena in nato izkoriščena v aktivnih mišicah. VO_{2max} prikazuje meje kardiorespiratorne sposobnosti. Za merjenje uporabljamo ergospirometrijo. Poraba kisika raste s povečanjem napora. Pri največjem naporu se poraba kisika ne povečuje več – to označuje VO_{2max} . Definiramo jo s Fickovo enačbo:

$$\text{maksimalni minutni volumen srca} \times \text{maksimalna arterijsko-venska razlika kisika} = VO_{2max}$$

Frekvenca srčnega utripa se pogosto uporablja za oceno VO_{2max} med submaksimalnimi ali maksimalnimi testi vadbe. Manjše število srčnih utripov pri določeni vaji pomeni višjo raven aerobne sposobnosti.

Anaerobna kondicija pomeni sposobnost telesa, da proizvede energijo brez porabe kisika. Pri tem nastajajo presnovki, s pomočjo katerih lahko določimo anaerobni prag. Najnatančnejša metoda je merjenje koncentracije laktata v krvi (4).

Vaje za moč ohranjajo in povečujejo mišično moč, vzdržljivost ter telesno pripravljenost. Priporoča se 8–10 ponovitev posamezne vaje, ki vključuje velike skupine mišic z uporom, ki dovoljuje 8–12 ponavljanj brez utrujenosti. Enake vaje naj se ne izvajajo dva dni zapored, da se mišična vlakna lahko obnovijo.

Vaje fleksibilnosti in ravnotežja so priporočene pred vsako težjo vadbo in po njej, da se izognemo neželenim poškodbam. Pomembne so tudi za preprečevanje padcev v vsakodnevnem življenju (2).

KRONIČNE NENALEZLJIVE BOLEZNI

Kronične nenalezljive bolezni (KNB) nastajajo daljše časovno obdobje, počasi in postopoma napredujejo ter se ne prenašajo z osebe na osebo. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) jih delimo v pet glavnih skupin: bolezni srca in žilja, bolezni dihal, onkološke bolezni, sladkorna bolezen in velika skupina ostalih bolezni, med katere uvrščamo debelost, arterijsko hipertenzijo, postmenopavzalno osteoporozo, nevropsihiatrične motnje itd. (5).

Bolezni srca in žilja

Najpogostejši vzrok smrti v razvitih državah predstavlja ishemična bolezen srca. Njen nastanek je pogojen s potrebo srčne mišice po kisiku, ki je večja, kot je možnost oskrbe. Glavni vzrok nastanka so v 90 % primerov aterosklerotično spremenjene koronarne žile. Telesna vadba preprečuje nastanek in zmanjšuje dejavnike tveganja za nastanek ateroskleroze, zlasti z zniževanjem povišanih koncentracij trigliceridov, holesterola v lipoproteinih majhne gostote (angl. *low density lipoproteins*, LDL), povišanih

vrednostih krvnega tlaka, odpornosti na inzulín in debelosti (6).

Z delovanjem na encime presnove lipo-proteinov se spremeni lipidni status. Povečata se ravni lipoproteinske lipaze in lecitin holesterol aciltransferaze ter zmanjša aktivnost jetrne lipaze. Posledica je zmanjšanje koncentracije trigliceridov in povečanje vsebnosti holesterola v lipoproteinih velike gostote (angl. *high density lipoproteins*, HDL) (predvsem podtipa HDL2). Med lipolizo trigliceridov v lipoproteinih zelo majhne gostote (angl. *very low density lipoproteins*, VLDL) se holesterol, fosfolipidi in apolipoproteini prenesejo na nastajajoči HDL, ki ga izločajo jetra. S tem se poveča raven HDL v krvi. Telesna dejavnost močno poveča aktivnost LDL receptorjev in je pomemben del zdravljenja dislipidemij (7).

Obstaja povezava med telesno dejavnostjo (princip FITT) in ravno lipidov v krvi. Ključni parameter pri izboljšanju lipidnega statusa je trajanje, ne pa intenzivnost vadbe; torej vzdržljivost, ne pa moč. Pozitivno delujejo aerobne vaje, ki vključujejo velike skupine mišic (npr. hitra hoja, tek, plavanje) z intenzivnostjo 40–85 % maksimalnega srčnega utripa (7). Ameriško združenje za srce (American Heart Association, AHA) predlaga najmanj 30–60 min vadbe srednje intenzivnosti vsaj petkrat tedensko in dodatno dvakrat tedensko vaje za moč ter poseben program za bolnike z večjo stopnjo tveganja (8).

Pri redni telesni vadbi se pojavita pozitivni inotropni in negativni kronotropni učinek. Zmanjšata se frekvenca srca in aktivnost simpatičnega živčnega sistema, kar zmanjšuje potrebo po kisiku pri enakem naporu. Obenem je povečana moč mišične kontrakcije srčne mišice. Na tak način srce deluje bolj ekonomično. Telesna dejavnost spodbuja vazodilatacijo. Po štirih tednih redne telesne vadbe se srčna rezerva poveča za 29 %. Zmanjša se apoptoza endotelijskih progenitornih celic kostnega mozga, ki so vključene v mehanizem angiogeneze (9).

Zelo aktualen je tudi vpliv telesne vadbe na napredovanje srčnega popuščanja (SP), ki je s prevalenco okoli 10 % eden glavnih vzrokov smrtnosti in obolevnosti na svetu. Vpliv je merljiv na treh ravneh: kot primarna preventiva (pred nastankom SP), sekundarna preventiva (zaviranje napredovanja SP) in kot napovedni dejavnik SP. Preventivno deluje preko subkliničnih srčno-mišičnih poškodb in remodelacije levega prekata z zmanjšanjem njegove mase (10).

Sladkorna bolezen tipa 2

Sladkorna bolezen tipa 2 je motnja v presnovi, katere posledica je kronična hiperglikemija. Natančna patogeneza je še vedno neznana. Za sladkorno bolezen tipa 2 sta značilna dva presnovna procesa: zmanjšana občutljivost perifernih tkiv na inzulín ter motnja funkcije β -celic trebušne slinavke, ki se kaže kot nenormalno izločanje inzulina. V večini primerov je odpornost na inzulín primarna motnja, ki ji sledi motnja funkcije β -celic Langerhansovih otočkov (11).

Obstaja močna povezava med debelostjo in odpornostjo na inzulín. Verjetnost za nastanek sladkorne bolezni se povečuje s povečevanjem indeksa telesne mase (ITM). Pomembno vlogo imajo znotrajcelični trigliceridi in presnovki prostih maščobnih kislin, ki močno zavirajo inzulinsko signalno pot in povzročijo novonastalo odpornost na inzulín. Po drugi strani maščobno tkivo deluje kot funkcijski endokrini organ. Izloča adipocitokine, med njimi leptin, adiponektin in rezistin. Adiponektin poveča občutljivost na inzulín, njegova koncentracija pa je v krvi pri debelih ljudeh zmanjšana. Rezistin, katerega koncentracija v krvi je pri debelih ljudeh povišana, pa poveča odpornost na inzulín (11).

Obstajajo tri teorije, ki pojasnjujejo pozitivno delovanje telesne dejavnosti na bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2. Vadba zmanjša odpornost na inzulín v perifernih tkivih. To lahko opazimo tudi kot običajen vpliv treninga ali pa je kratkoročna posledica

dica nedavnega treniranja. Nekatere raziskave navajajo, da redna vadba izboljša izločanje inzulina v postprandialnem hiperglikemičnem stanju. Prav tako se po vadbi akutno zmanjša proizvodnja glukoze v jetrih (12).

ACSM navaja telesno dejavnost kot ključno terapevtsko metodo zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2. Na žalost sama telesna dejavnost kot oblika zdravljenja ni dovolj. Po 72 urah od zadnje vadbe se toleranca na inzulin in inzulinska občutljivost zmanjšata, zato je za vzdrževanje vrednosti krvnega sladkorja v normalnih mejah potrebna redna telesna dejavnost (13). Kombinacija spremembe prehranskih navad in redne telesne dejavnosti lahko zmanjša pojavnost sladkorne bolezni v skupini z največjim tveganjem za 58 %, ne glede na etnično poreklo. Mehanizem deluje preko zmanjšanja vnetja (padec vrednosti C-reaktivnega proteina za 26 %) in izboljšanja endotelne funkcije (14).

Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija je stanje povišane krvnega tlaka (sistolni > 140 mmHg in diastolni > 90 mmHg) in predstavlja enega glavnih dejavnikov tveganja za nastanek ateroskleroze. Po ocenah Evropskega združenja kardiologov (European Society of Cardiology, ESC) imajo ljudje, ki so telesno nedejavni, večje tveganje za arterijsko hipertenzijo. V njihovih priročnikih se telesna vadba priporoča bolnikom v prve (140–159/90–99 mmHg) in druge (160–179/100–109 mmHg) stopnje arterijske hipertenzije.

Vaje vzdržljivosti znižujejo krvni tlak z zmanjševanjem sistemskega žilnega upora, v ta mehanizem sta vključena simpatični živčni sistem in sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Pozitivni učinki so akutni in kronični. Raziskave so pokazale, da s treninigi srednje intenzivnosti (30–90 % $\text{VO}_{2\text{max}}$), dolgimi 30–60 min, ki jih izvajamo 4–52 tednov, dosežemo (15):

- Akutne učinke: vidni so takoj po vadbi, ko se povprečna vrednost krvnega tlaka zmanjša za 5–7 mmHg zaradi hipotenzije po vadbi (angl. *post exercise hypotension*, PEH). Pojavlja se pri normotenzivnih in hipertenzivnih bolnikih, vendar je pri slednjih bolj izražena. Učinki hipotenzije lahko trajajo tudi do 22 ur po vadbi.
- Kronične učinke: pri bolnikih, ki niso prejemali antihipertenzivnih zdravil se je povprečni krvni tlak zmanjšal za 7,4/5,8 mmHg. Pri bolnikih, ki so arterijsko hipertenzijo zdravili z zdravili, pa se je zmanjšal za 2,6/1,8 mmHg, ne glede na vrsto terapije.

Debelost

Debelost je bolezen, za katero je značilna povečana količina maščobnega tkiva. Je motnja energijskega ravnotežja. Stanje telesne mase merimo s pomočjo ITM po spodaj navedeni formuli in rezultate primerjamo s tabelo 1.

$$\text{ITM} = \frac{\text{masa v kilogramih}}{\text{višina v metrih}^2}$$

Tabela 1. Razvrstitev prehranjenosti glede na indeks telesne mase. ITM – indeks telesne mase.

ITM (kg/m ²)	Prehranjenost
< 18,5	nedohranjenost
18,5–24,9	normalna prehranjenost
25,0–29,9	čezmerna prehranjenost
30,0–34,9	debelost 1. stopnje
35,0–39,9	debelost 2. stopnje
> 40	debelost 3. stopnje

Težava ITM je v tem, da ne poznamo razmerja med mišičnim tkivom in maščevjem, kar je lahko v mnogih okoliščinah (npr. kaheksija, morbidna debelost) ključnega pomena za pravilno odmerjanje zdravil. Zato se v zadnjih letih poslužujemo uporabe bioimpedance, pri kateri gre za oceno puste

telesne mase in deleža maščevja na podlagi razlike v prevajanju električnega toka. Bioimpedanca nam najprej poda delež vode v telesu, z dodatnimi analizami pa pridobimo podatke o vseh telesnih gradnikih. Obstajajo tudi dokazi o pomenu bioimpedance kot metode za označevanje prehranjenosti po različnih kirurških posegih, kroničnih okužbah, kronični ledvični odpovedi, kroničnem SP, rakavih boleznih itd. V bolnišničnem okolju na podlagi analize bioimpedančnih podatkov prilagajamo parenteralni vnos kalorično bogatih raztopin (16). Obstajajo tudi druge metode merjenja puste telesne mase (denzitometrija, hidroimetrija, scintigrafija z radioaktivnim ^{40}K , absorpciometrija, slikovna diagnostika (CT, MRI)), ki pa v klinični praksi niso zaživele v takšni meri kot bioimpedanca (17).

Škodljive lastnosti debelosti so povezane z razdelitvijo maščobe. Pri centralni ali visceralni debelosti se maščobno tkivo kopiči na trupu in okoli trebušnih organov. To predstavlja večje tveganje za nastanek bolezni, kot so: sladkorna bolezen tipa 2, arterijska hipertenzija, hipertrigliceridemija, nizke vrednosti HDL, nealkoholni steatohepatitis, žolčni kamni, hipoventilacijski sindrom, možganska in srčna kap itd. (18).

Zdrav način zmanjševanja telesne mase pomeni negativno razliko med vnosom in porabo energije, ki naj ne preseže 500–1000 kcal dnevno. Cilj je, da telesno maso zmanjšamo brez presnovnih motenj, zato je priporočeno telesno maso zmanjševati za 1 kg tedensko. Energijo porabljamo s pomočjo vaj, ki jih izvajamo najmanj tri dni v tednu, ki trajajo 30–60 min in so intenzivnosti, s katero dosežemo 60–70 % maksimalnega srčnega utripa (19).

Osteoporoza

Osteoporoza je bolezen, za katero je značilno zmanjšanje kostne mase za $\geq 2,5$ standardna odklona in porušena mikroarhitektura kostnega tkiva. Sama bolezen nima simptomov, so pa pomembne njene posledice –

osteoporozni zlomi, do katerih pride pri padcu s stojne višine. Zaradi tega jo imenujemo tudi »tiha epidemija«. Obstaja več tipov, med katerimi je najpomembnejša postmenopavzalna osteoporoza. V obdobju menopavze se zmanjša raven estrogena, ki je glavni dejavnik v patogenezi osteoporoze. Pride do motnje v ravnotežju med osteoblastno tvorbo kostne mase, osteocitnim vzdrževanjem gostote kostne mase ter osteoklastno resorpcijo kostne mase. Ravnotežje se pomika v korist resorpcije. Posledica motnje je zmanjšana gostota kostne mase in večje tveganje zlomov kosti (20).

Med telesno vadbo na okostje delujeta dve glavni sili: sila teže in preko kit prenesena sila, nastala pri krčenju mišičnih vlaken. Julius Wolff, nemški anatom in kirurg, je s svojim zakonom pojasnil, da se bo kost pri zdravi osebi prilagodila obremenitvi, ki ji je izpostavljena. Če na kost vpliva večja sila, se bo kost v določenem časovnem obdobju remodelirala, da bo prilagojena na to večjo silo. Prilagoditvene spremembe so najprej vidne na notranji arhitekturi trabekul, sledijo pa sekundarne spremembe skorje. Če pa na okostje dlje ne delujejo mehanske sile in ni dražljajev za preoblikovanje, postane presnovno manj aktivna in posledično krhkejša. To je opazno pri nepokretnih bolnikih. Tvorbo kostnine prav tako spodbudi povečan krvni pretok kot odgovor na telesno dejavnost. Slednji poveča difuzijsko površino kostnih celic in zagotovi več hranilnih snovi osteocitom (21).

Raziskave so pokazale, da sta najučinkovitejša preventivna in terapevtska načina trening upora in dejavnost z višjo stopnjo obremenitve. V izogib padcem je ključno negovanje dobre propriocepcije in ravnotežja ter vzdrževanje zadostne mišične mase (22). Z dosedanjimi raziskavami je bilo ugotovljeno, da je najmanjše učinkovito število treningov za preprečevanje poškodb ledvene hrbtenice in vratu stegnenice vsaj dva treninga tedensko. Treninki so vključevali različne načine vadbe, od poskokov z eno nogo

do intenzivnejših in usmerjenih vaj za posamezne mišične skupine. Žal je največja težava še vedno v spodbujanju bolnikov k sodelovanju (23).

Depresija

Depresijo označujejo negativno razpoloženje, zmanjšan interes za družbo, občutek krivice, nelagodne sanje, zmanjšanje apetita, energije in slaba koncentracija. Ti občutki so lahko akutni ali kronični, privedejo pa do zmanjšanja interesa za življenje in lahko tudi do skrajnih odzivov, kot je samomor. Med etiološkimi dejavniki obstaja tudi biokemična sprememba. Splošno velja, da je razpoloženje odvisno od izločanja endorfinov, ki zmanjšujejo anksioznost in depresijo, izzovejo splošno euforijo in zmanjšujejo bolečino. Endorfini so endogeni opiodi, ki nastajajo v hipofizi in hipotalamusu. Endorfini se izločajo v povečanih količinah, ko se razveselimo in tudi med vadbo, ter povzročajo občutek analgezije in blagostanja. Endogeno izločanje β -endorfinov uporabljamo pri diagnosticiranju depresije, lahko pa bi se uporabilo tudi za zdravljenje depresije (24).

Dosedanje raziskave so pokazale povezavo med telesno dejavnostjo in serotoninom (5-hidroksitriptamin, 5-HT) kot snovjo, ki iz-

boljša razpoloženje. Rezultati raziskav so pokazali, da sta po vadbi povečana sinteza in presnova serotonina. Podatek, v kakšni meri serotonin deluje kot snov za boljše razpoloženje, ostaja neznan (25). Dokazano je bilo tudi, da se raven telesne dejavnosti in s tem serotonina pri mladih poveča, če jih spodbudijo osebe, ki jih mladi obravnavajo kot pomembne v svojem življenju, in če imajo družbo pri športnem udejstvovanju (26).

ZAKLJUČEK

Telesna vadba je kot del vsakdanjega življenja pomemben preventivni dejavnik nastajanja KNB. Ko pa do teh pride, nam lahko služi tudi kot del zdravljenja. Po principu FITT lahko individualno prilagodimo vadbo bolnikom s posameznimi boleznimi in s tem dosežemo dokazano izboljšanje stanja. Spremeni se lipidni status pri bolnikih z boleznimi srca in žilja, pri sladkornih bolnikih se izboljša občutljivost tkiv na inzulin, znižajo se vrednosti krvnega tlaka, bolnik pa na zdrav način izgubi odvečno telesno maso. Telesna vadba prav tako vpliva na kostno maso in s tem pomembno vpliva na napredovanje pomenopavzalne osteoporoze in izboljša počutje pri depresivnih bolnikih.

LITERATURA

1. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM, et al. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985; 100 (2): 126–31.
2. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American college of sports medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43 (7): 1334–59.
3. Treniranje u zonama srčane ferkvencije. In: Dikić N, Živanić S, eds. *Osnove monitoringa srčane ferkvencije u sportu i rekreaciji.* Beograd: Slobodan; 2003. p. 29–32.
4. Klisuras V. Maksimalna potrošnja kiseonika (VO₂max). In: Klisuras V. *Osnovi sportske fiziologije.* Beograd: Institut za sport; 2013. p. 34–5.
5. WHO. Noncommunicable diseases [internet]. Geneva: World Health Organization; c2015 [citirano 2017 Jan 5]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>
6. Petrović-Oggiano G, Damjanov V, Gurinović M, et al. Fizička aktivnost u prevenciji i redukciji kardiovaskularnog rizika. *Med Pregl.* 2010; 63 (3–4): 200–7.
7. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 2002; 247 (19): 1483–92.
8. AHA. Recommendations for physical activity in adults [internet]. Dallas (TX): American Heart Association; c2016 [citirano 2017 Jan 20]. Dosegljivo na: http://www.heart.org/HEARTORG/HealthyLiving/PhysicalActivity/FitnessBasics/American-Heart-Association-Recommendations-for-Physical-Activity-in-Adults_UCM_307976_Article.jsp
9. Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res.* 2005; 67 (2): 187–97.
10. Cattadori G, Segurini C, Picozzi A, et al. Exercise and heart failure: an update. *ESC Heart Fail.* 2017; 5 (2): 222–32.
11. Kasuga M. Insuline resistance and pancreatic beta cell failure. *J Clin Invest.* 2006; 116 (7): 1756–60.
12. American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise. *Clinical Diabetes.* 1999; 17 (4): 157.
13. Albright A, Franz M, Hornsby G, et al. American college of sports medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32 (7): 1345–60.
14. Alkhatib A, Tsang C, Tiss A, et al. Functional foods and lifestyle approaches for diabetes prevention and management. *Nutrients.* 2017; 9 (12): E1310.
15. Ganzit GP, Stefanini L. Effects of exercise on blood pressure. In: Ganzit GP, Stefanini L. *Hypertension and physical activity.* 1st ed. Torino: SEEd Medical Publishers; 2012.
16. Mulasi U, Kuchnia AJ, Cole AJ, et al. Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations, and opportunities. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30 (2): 180–93.
17. Sinha J, Duffull SB, Al-Sallami HS. A Review of the methods and associated mathematical models used in the measurement of fat-free mass. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57 (7): 781–95.
18. Kushner RF. Obesity. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, eds. *Harrison's manual of medicine.* New York (NY): McGraw-Hill Companies; 2012. p. 1134–7.
19. ACSM. Position stand on weight loss [internet]. Indianapolis (IN): American College of Sports Medicine; c2002 [citirano 2017 Jan 8]. Dosegljivo na: <http://www.ideafit.com/fitness-library/acsm-on-weight-loss>
20. Anthony DC, Frosch MP, Girolami UD, et al. Skeletno-mišićni sistem. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. *Robinsone osnove patologije.* Beograd: Data status; 2010. p. 804–5.
21. New SA. Exercise, bone and nutrition, Clinical metabolism and nutrition group symposium on »Nutritional aspects of bone metabolism from molecules to organisms«. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2001; 60: 265–74.
22. McMillan LB, Zengin A, Ebeling PR, et al. Prescribing physical activity for the prevention and treatment of osteoporosis in older adults. *Healthcare.* 2017; 5 (4): 85.
23. Kemmler W, von Stengel S, Kohl M. Exercise frequency and fracture risk in older adults-how often is enough? *Curr Osteoporos Rep.* 2017; 15 (6): 564–70.
24. WHO. Depression [internet]. Geneva: World Health Organization; c2017 [citirano 2017 Apr 20]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
25. Chaouloff F. Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems. *Med Sci Sports Exerc.* 1997; 29 (1): 58–62.
26. Jaeschke L, Steinbrecher A, Luzak A, et al. Socio-cultural determinants of physical activity across the life course: a »Determinants of Diet and Physical Activity« (DEDIPAC) umbrella systematic literature review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017; 14 (1): 173.

Alenka Kravos¹

Posledice zdravljenja raka grla

Consequences after Laryngeal Cancer Treatment

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rehabilitacija, rak grla, požiranje, govor, posledice

Zdravljenje bolnikov z rakom grla je zahtevno in dolgotrajno predvsem zaradi zahtevne rehabilitacije. Največ obolelih je moškega spola, saj je rak grla pri moških v Sloveniji po pogostosti na 11. mestu, pri ženskah je pogostost desetkrat manjša. Kot posledica zdravljenja raka grla, ki skoraj vedno zahteva kirurško zdravljenje, je lahko motenih več osnovnih življenjskih funkcij – glas, požiranje in dihanje. Pri zdravljenju raka grla nastanejo številne težave, zato mora biti celotna rehabilitacija načrtovana že pred začetkom zdravljenja in zahteva sodelovanje različnih strokovnjakov. Je zelo kompleksna in dolgotrajna, odvisna od tega, kateri telesni deli so bili pri operaciji ohranjeni, kakšna je rekonstrukcija in kolikšnem odmerku radioterapije je bil izpostavljen bolnik. Ponovna vzpostavitev medsebojno usklajenega delovanja dihanja in požiranja zahteva več strokovnjakov različnih strok, ki morajo v procesu rehabilitacije začeti sodelovati že pred pričetkom zdravljenja raka glave in vratu.

ABSTRACT

KEY WORDS: rehabilitation, laryngeal cancer, deglutition, speech, consequences

The rehabilitation process after the treatment of laryngeal cancer, which is the eleventh most common head and neck cancer among men in Slovenia, is very long and demanding. Women are ten times less affected. It nearly always requires surgical treatment, which is in most cases mutilating. The essential living functions – breathing, feeding and voice are interrupted. Many different problems appear after laryngeal cancer treatment. That is the reason why the entire rehabilitation must be planned ahead and a team of specialists from different areas must be established early at the beginning of the treatment. Rehabilitation is very complex and long-lasting, and depends on how radical the resection was, on the type of reconstruction and on the extent of radiotherapy. A multidisciplinary approach is necessary to establish conditions for the patient's sufficient breathing and eating after treatment. A comprehensive team of different experts must be summoned before the first surgery and rehabilitation occur.

¹ Asist. dr. Alenka Kravos, dr. med., Oddelek za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; kravosalenka@gmail.com

UVOD

Rak grla (RG) predstavlja približno 3 % vseh rakov. Po pogostosti se v slovenskem merilu uvršča na 11. mesto med vsemi raki moških. Petletno preživetje v letu 2011 je bilo 67,8 % pri moških in 76,7 % pri ženskah (1).

Moški za RG zbolijo desetkrat pogosteje kot ženske, najpogosteje v starosti 50–70 let. Izjema je rak retrokrikoidnega področja, tesno povezanega z grlom, kjer v sklopu Plummer-Vinsonovega sindroma pogosteje zbolijo ženske, saj je tudi pogostost tega sindroma večja pri ženskah kot pri moških (2, 3). Incidenca RG narašča s starostjo, največja je v starosti 50–70 let (4). Kot velja za raka ustne votline, žrela in požiralnika, sta tudi pri RG kajenje in prekomerno pitje alkoholnih pijač najpomembnejša etiološka dejavnika. Kajenje naj bi bilo poglaviti vzrok za nastanek RG v 95 % primerov, med kadilci pa je incidenca RG šestkrat do dvajsetkrat večja kot med nekadilci. Uživanje alkohola naj bi tveganje za nastanek RG pri nekadilcih povečalo za petkrat, pri kadilcih pa za stokrat v primerjavi z nekadilci, ki niso prekomerni uživalci alkohola (5, 6). Alkoholne pijače imajo sicer manjši kancerogeni učinek na sluznico zgornjega dihalno-prebavnega trakta kot kajenje, vendar oba skupaj delujeta vzajemno. Tudi onesnažen zrak, ionizirajoče sevanje in industrija (krom, nikelj, uran, azbest) so pomembni dejavniki za nastanek RG, prav tako k temu pripomore uživanje nezadostnih količin sadja in zelenjave (7). Nekateri raziskovalci opisujejo pogostejše pojavljanje gastroezofagealnega refluksa pri osebah z RG oz. rakom spodnjega dela žrela (8, 9). Prav tako verjetnost nastanka raka pomembno zvišuje genetska osnova posameznika (10, 11).

DELITEV KARCINOMOV GRILA

V 95–98 % je izid histološke preiskave RG ploščatocelični karcinom. Delitev RG, na katero so vezane bolnikove težave, zdravljenje in prognoza, ima tri glavne skupine,

ki hkrati predstavljajo tudi anatomsko delitev (12):

- RG nad glasilkami – supraglotisni,
- karcinom glasilk – glotisni in
- RG pod glasilkami – subglotisni.

ZDRAVLJENJE RAKA GRILA

Še pred začetkom zdravljenja moramo načrtovati celovito rehabilitacijo tako iz medicinskega kot tudi poklicnega in socialnega vidika. Multidisciplinarni tim razmišlja o tem, kako bosta obseg operacije ali uporaba drugih načinov zdravljenja vplivala na možnost rehabilitacije okvarjenih bolnikovih funkcij (dihanja, požiranja, govora, kašlja, voha, zunanega videza bolnika). Cilj zdravljenja namreč ni samo celotna odstranitev maligne bolezni, ampak tudi ohranitev funkcij in estetskega videza zdravljenega področja. To pomeni, da se morajo že med zdravljenjem poleg zdravnika in medicinske sestre v obravnavo vključevati vsi strokovnjaki, ključni za celovito rehabilitacijo po končanem zdravljenju (logoped, psiholog, fizioterapevt, respiratorni terapevt, delovni terapevt, dietetik itd.) (13).

Pri ohranitveni kirurgiji RG in raka spodnjega žrela upoštevamo naslednja načela (14, 15):

- Ko je rak omejen na eno glasilko, lahko odstranimo samo to. Glas je hripav, ker se med fonacijo spremenita način gibanja mišic grla in nihanje glasilk, ki je lahko celo onemogočeno, pa tudi stika med glasilkami ni več.
- Če je tumor omejen na del grla nad glasilkami, za njegovo popolno odstranitev zadostuje supraglotisna laringektomija. Zaradi odstranjenega zgornjega dela grla se spremeni občutljivost v področju žrela in grla, posledica pa je zaletavanje med požiranjem. Manjka namreč tisti del grla, ki opravlja večino funkcije zaščite grla pred aspiracijo hrane in pijače.
- Ko je tumor omejen na manj kot polovico grla, izvedemo vertikalno hemilaringektomijo. Posledica nepopolnega stika na

mestu poklopca je močno hripav glas (ena glasilka je izrezana skupaj z isto stranjo grla).

V primeru napredovane oblike RG in raka spodnjega žrela moramo odstraniti grlo v celoti. Ko je treba odstraniti tudi del žrela, je okrnjenost tkiva tako obsežna, da moramo rekonstruirati prebavno cev z lokalnim ali oddaljenim mikrovaskularnim režnjem.

Posledice zdravljenja raka grla

Odstranitev grla povzroči številne neugodne posledice, ki so odvisne od tega, kolikšen je bil obseg tumorja in posledično obseg zdravljenja. Možne so naslednje posledice (13):

- govorno sporazumevanje ni več takšno kot pred odstranitvijo grla,
- zaradi dihanja s stomo je vdihani zrak neprimeren, bolnika pogosto draži na kašelj,
- bolnik iz nosu ne more izpihati sluzi,
- zmanjšana sposobnost vohanja in okušanja,
- spremenjen in manj učinkovit način kašlja,
- popolnoma spremenjen način hranjenja zaradi pomanjkanja sline,
- zmanjšana sposobnost telesnega dela in
- spremenjena zunanost.

Značilnosti radioterapije in kemoterapije kot edinega načina zdravljenja ali kot dodatka kirurški terapiji so (16):

- radioterapija vpliva na žilje; končna posledica je nastajanje vezivnega tkiva, v zgornjem dihalno-prebavnem traktu se zmanjša občutljivost sluznice;
- če so v območje obsevanja zajete velike žleze slinavke, se zmanjša nastajanje slin, spremeni se tudi njena sestava;
- zaradi suhosti sluznice je lahko upočasnjeno premikanje bolusa hrane iz ust skozi žrelo do požiralnika, kar ob spremenjeni občutljivosti sluznice vodi do tihe aspiracije;
- če je v območje obsevanja zajeta ščitnica, se lahko spremeni njeno delovanje in
- kemoterapija poveča učinek obsevanja.

REHABILITACIJA PO ZDRAVLJENJU RAKA GRLA **Rehabilitacija grizenja, žvečenja in požiranja**

Bolnik mora uživati dovolj tekočine, ob hudem pomanjkanju slin pa pomaga umetna slina. Pri lažšanju težav s požiranjem in iskanju novih, novi anatomske situaciji prilagojenih, nadomestnih motoričnih vzorcev ima glavno vlogo logoped. Posluhuje se različnih tehnik, s katerimi želi doseči čim boljše senzomotorično integracijo spremenjenih razmer v operiranemu področju. Pred začetkom obravnave bolnika se je smiselno posvetovati z njegovim operaterjem, ki razloži obseg operacije. Požiralni manevri pomagajo krepiti še obstoječe strukture, pomembne za požiranje, bolnik pa se nauči tudi nadomestnih požiralskih manevrov, kot so Mendelsohnov manever, supraglotisno požiranje, supra-supraglotisno požiranje in forsirano požiranje. Primerjava požiranja bolnikov po operaciji raka v zgornjem delu prebavne cevi (rak ustne votline in ustnega dela žrela) in bolnikov po operaciji v spodnjem delu dihalno-prebavnega trakta (RG, rak spodnjega žrela) pokaže, da bolniki po posegu v spodnjem delu bistveno lažje požirajo kot operirani v zgornjem delu dihalno-prebavnega trakta (17). Koristni so tudi nasveti dietetika, ki glede na konsistenco predlaga primerno vrsto hrane.

Glasovna rehabilitacija

Sposobnost in razumljivost govora ter kakovost glasu se po terapiji RG razlikujejo glede na obseg operacije in lokalizacijo tumorja. Artikulacija po terapiji RG običajno ni spremenjena. V vsakem primeru, ne glede na obseg odstranitve dela grla, je spremenjena kakovost glasu, predvsem pa vzdržljivost.

Po hordektomiji, izrezu ene glasilke, ostane možnost tvorbe glasu z drugo glasilko in s preostalimi strukturami na operirani strani grla (npr. z ventrikularno gubo). Bolniki včasih tvorijo glas s približevanjem

epiglotisa in ariepiglottične gube. Z manjšim kirurškim posegom (ojačanjem ostanka izrezane glasilke ter zdrave glasilke) lahko okrepimo približevanje glasilk in omogočimo stik med njima. Glas je bistveno boljše kakovosti po obsevanju kot terapiji prvega izbora začetnega raka glasilke, saj je ta po obsevanju boljše ohranjena. Na kakovost glasu bistveno vplivajo brazgotine, ki so posledica obsevanja (18). Logoped skupaj z bolnikom poišče načine oblikovanja glasu s preostalimi strukturami in jih okrepi z vajo.

Tudi po supraglotisni laringektomiji ali po hemilaringektomiji lahko bolnik ohrani kar zadovoljiv glas, če ima na voljo izdatno podporo logopeda, saj je aktivacija mišic, ki so ostale po operativnem posegu, nekoliko težja, proces učenja pa daljši (19).

Ko je grlo odstranjeno v celoti in bolnik ne more več tvoriti glasov kot prej, so mogoči trije načini rehabilitacije: ezofagealni govor (EG), traheoezofagealni govor (TEG) in elektronsko umetno grlo (EUG).

Ezofagealni govor

Pri EG vlogo dihal med govorom (zalogo zraka) prevzamejo zgornja prebavila. Prebavni in dihalni trakt sta po laringektomiji ločena, ker bolnik diha s traheostomo. Zato zrak, potreben za nastanek glasu, pride iz požiralnika. Bolnik se mora naučiti stisniti zrak v požiralnik, potem ko ga je zajel v ustno votlino. Prav to je za bolnika najtežja naloga. Naučiti se mora tudi potiskanja stisnjenega zraka (ki ga je okrog 50–80 ml) nazaj iz požiralnika v žrelo in ustno votlino. Za nastanek glasu je bistveno prehajanje zraka skozi prehod požiralnika v žrelo, ob čemer zanihajo sluznične gube, včasih pa zaradi hitrega prehajanja zraka skozi ožino ob močno zabrazgotinjeni sluznici nastane samo šum. Tako nastali zvok sestavljajo običajno nižje frekvence, glas pa je hripav, vendar zadošča za glasen govor. Tvorba glasu je neodvisna od dihanja. Bolnik mora ustvariti in nato avtomatizirati nove motorične

vzorke za fonacijo. Posebno težavo predstavlja tudi, da je količina zraka med prehodom skozi ezofagofaringealni segment bistveno manjša kot pri dihanju, jakost glasu pa je temu primerna. Prav tako je govor vsaj v začetku učenja EG bolj razdrobljen, saj s količino zraka, ki jo bolnik naenkrat stisne in nato iztisne iz požiralnika, lahko izgovori le besedo ali dve. EG je kljub izredno slabi kakovosti proizvedenega zvoka še vedno najboljši način sporazumevanja po laringektomiji. Ko se ga bolnik nauči, za sporazumevanje ne potrebuje več strokovnega osebja. Učenje EG je dolgotrajen proces in lahko traja tudi do dve leti. Ena od slabosti EG je v precejšnji nestabilnosti pridobljenega senzorimotoričnega vzorca, saj vsak psihični stres lahko vodi do težav pri njegovem izvajanju. Prednost EG je v tem, da je precej podoben naravnemu govoru in da zanj ne potrebujemo nobenih pripomočkov (20).

Z oceno govornega sporazumevanja laringektomiranih bolnikov v Severovzhodni Sloveniji smo ugotovili, da se jih približno 60 % uspe naučiti in uporabljati EG. Kako uspešni so bolniki po laringektomiji pri učenju EG, je odvisno od številnih dejavnikov: starosti, spola, izobrazbe, obsega operacije, morebitne dodatne terapije z obsevanjem, motivacije za učenje, časa trajanja učenja in stanja sluha (21).

Traheoezofagealni govor

Drugi način govorne rehabilitacije po odstranitvi grla je TEG s pomočjo govorne proteze. Proteza je majhna, običajno silikonska cevčica z enosmernim ventilom, ki omogoča prehod zraka iz sapnika v požiralnik. Glas se tvori tako kot pri EG – na ezofagofaringealnem prehodu – in je zato enake kakovosti, hripav in nizke frekvence. Pomembna razlika je v tem, da se pri TEG glas tvori z zrakom iz pljuč, torej enako kot pred odstranitvijo grla. Motorični vzorci se torej v tem segmentu ne spremenijo, na razpolago pa je veliko zraka, ki omogoča dolge fraze z enim vdihom in zadostno glasnost.

Prednost tega načina govora je tudi v tem, da se protezo vstavi hitro in enostavno, lahko med operativnim posegom ali pa kasneje, ko se pojavi potreba. Bolnik hitro pridobi možnost ponovnega govorjenja. Jakost govora je zaradi znatne količine zraka v pljučih med dihanjem večja kot pri EG (22).

Pomanjkljivost TEG je v tem, da je treba protezo dokaj pogosto in redno menjavati (dva- do trikrat na leto), tudi njeno vzdrževanje je za nekatere bolnike zahtevno. Ker proteza predstavlja vez med dihalni in prebavili, ves čas obstaja nevarnost aspiracije hrane ali celo proteze same, če se odprtina, v katero je vstavljena, zaradi vneta razširi in ne tesni več. Pomanjkljivost tega sicer odličnega načina govorne rehabilitacije po odstranitvi grla je tudi višja cena ter odvisnost bolnika od zdravstvene oskrbe do konca življenja (23).

Način govorne rehabilitacije bolnikov po odstranitvi grla na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana je, da se bolnike poskuša naučiti EG. Govorno protezo dobijo tisti, ki se jim EG ne uspe naučiti, oz. tisti, ki zavračajo učenje EG ali si TEG izrecno želijo. Na isti kliniki so primerjali oba načina govorne rehabilitacije. Ugotovili so, da je TEG manj vplival na poslabšanje kakovosti življenja, ker je bolj podoben laringealnemu govoru, predvsem pa je bil čas, potreben za njegovo usvojitev, precej krajši od časa učenja EG primerne kakovosti. Ob primerjavi razumljivosti med telefoniranjem ali govora v hrupu raziskovalci niso dokazali statistično značilne razlike med TEG in EG (24).

Tudi drugi raziskovalci bistvene razlike med TEG in EG niso dokazali. Ugotovili so celo, da se bolniki po končanem zdravljenju RG raje poslužujejo EG kot TEG (25).

Iz raziskav lahko povzamemo, da bi bilo smiselno bolniku že med odstranitvijo grla vstaviti govorno protezo in mu tako omogočiti takojšnjo govorno komunikacijo, hkrati pa čimprej pričeti z učenjem EG,

ki bo po uspešni usvojitvi postal primarni način govorne komunikacije.

V Severovzhodni Sloveniji je delež uporabnikov TEG minimalen in znaša 8 %, v Osrednji Sloveniji pa je nekoliko večji in znaša 22,5 %. Ker je primarni cilj usvojiti EG, je delež bolnikov v tej skupini največji: v Severovzhodni Sloveniji 62 %, v Osrednji Sloveniji pa 49 % (26).

Elektronsko umetno grlo

Če bolnik ne usvoji niti EG niti TEG, mu ponudimo možnost uporabe EUG. Poganja ga električni tok, ki omogoča nihanje membrane. Bolnik membrano običajno prisloni na submandibularni predel, da se vibracije preko tkiva prenesejo na zrak v ustni votlini, kar ustvari zvok. Bolnika naučimo pravilne artikulacije, da nastali zvok dobi svoj pomen. Prednost je v hitrem učenju brez večjega truda, velika slabost pa sta izrazito kovinski zven glasu in slabša razumljivost. Bolniku, ki mu ni uspelo usvojiti boljših načinov komunikacije, tako omogočimo sporazumevanje.

Po podatkih iz Severovzhodne in Osrednje Slovenije je delež uporabnikov EUG približno enak in znaša 18 %.

V Sloveniji je bila že pred leti narejena raziskava, s katero so poskušali ugotoviti, kaj vpliva na celostno rehabilitacijo bolnikov po zdravljenju RG. Avtorji so ugotovili, da zgodnje odkrivanje neugodnih dejavnikov in bolniku prilagojena rehabilitacija lahko omogočita primerno kakovost življenja bolnikov (govor, hranjenje, požiranje, ponovna vključitev v domače okolje), ki so zdravljeni kirurško. Večina bolnikov je bila v sklopu zdravljenja tudi obsevana. Lokalizacija tumorja in vrsta kirurškega zdravljenja nista vplivali na splošno uspešnost rehabilitacije. Pomanjkljivo zobovje je zmanjševalo sposobnost požiranja, ni pa vplivalo na govor. Naglušnost je negativno vplivala na vključevanje bolnika v domače okolje. Govor je bil najslabši pri bolnikih po laringektomiji. Kljub temu sta

bili dve tretjini bolnikov zadovoljni s sposobnostjo govora, požiranja in preostalo rehabilitacijo po zdravljenju (26).

Psihosocialna rehabilitacija

Po končanem zdravljenju in rehabilitaciji mora bolnik ostati pod medicinskim nadzorom. Ne le zaradi možnosti ponovitve tumorja, ampak tudi zaradi morebitnih psihosocialnih težav, ki se kljub rehabilitaciji pojavijo po zdravljenju RG. Gre predvsem za psihične težave, težave s ponovno socializacijo, opuščanje škodljivih razvad in ohranjanje stanja primerne prehranjenosti. Za poenotenje meril v oceni, kako dobro je bolnik rehabilitiran na področju komunikacije in prehranjevanja, so znanstveniki sestavili posebno ocenjevalno lestvico, s katero ocenjujemo tri področja rehabilitacije: razumljivost govora, sposobnost prehranjevanja in hranjenje v javnosti (27, 28).

Psihične težave – depresija in samomorilnost

Med vsemi onkološkimi bolniki so prav tisti z RG najbolj nagnjeni k depresiji in samomorilnosti. Ugotavljajo zelo visoko pogostost, ki znaša 15–50 % (24). Že pred začetkom zdravljenja naj bi bil v obravnavo bolnika zato vključen tudi klinični psiholog, kar je v naši državi na žalost izvedljivo le v največjih centrih. Psiholog namreč nudi pomoč tako bolniku kot njegovi družini, in sicer tudi z vodenjem skupin za samopomoč. V procesu zdravljenja tudi bolnikova družina potrebuje pojasnila glede bolnikovega telesnega in psihičnega stanja, pomoč pri načinu organiziranja nadaljnje ga življenja ter pomoči bolniku. V pomoč so jim tudi izkušnje tistih družin, ki so se že spopadale z maligno boleznijo enega od svojih članov in z motenimi funkcijami po končanem zdravljenju (29).

Vrnitev v družbo

Na celotnem področju Slovenije je dobro organizirano Društvo laringektomiranih Slovenije (DLS) s posameznimi področnimi

enotami. Povezano je tudi z združenji laringektomiranih v drugih delih Evrope. Na nivoju društva so organizirani tečaji za učenje ali izboljšanje govora po odstranitvi grla ter telesne dejavnosti (npr. učenje plavanja s posebnimi aparati za vodno terapijo za laringektomirane). Skupina prostovoljcev (poverjenikov) obiskuje bolnike z RG na njihovo željo že pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in po njem. Poverjeniki svetujejo pred kratkim operiranim bolnikom in odgovarjajo na vprašanja bolnikove družine. Redno obiskujejo člane društva in njihove družine, da se z njimi pogovarjajo, jim svetujejo in navežejo stike z operiranimi, ki se še niso povezali z DLS in bi se z njegovo pomočjo lažje ponovno vključili v družbo. DLS organizira tudi tečaje psihosocialne rehabilitacije, planinske izlete, pohode, obiske kulturnih prireditev in skrbi za redna druženja vseh članov ter njihovih družin.

Opuščanje škodljivih navad

Po končani rehabilitaciji moramo bolnike redno spodbujati k zdravemu načinu življenja. Tiste, ki so ohranili škodljive navade, krive za njihovo bolezen, pa še toliko bolj. Kajenje in prekomerno uživanje alkohola sta lahko ohranjeni navadi, ki sta v veliki meri krivi za ponoven pojav tako RG kot tudi drugih oblik raka. Raziskovalci so namreč ugotovili, da kar 16 % bolnikov nadaljuje z rednim uživanjem alkohola, 30 % pa s kajenjem tudi po zdravljenju RG (30).

Ohranjanje primerne prehranjenosti

Prav neakovostna prehrana je eden izmed glavnih dejavnikov za nastanek RG. Zato bolnike nanjo opozarjamo že med procesom rehabilitacije in jih učimo zdravih načinov prehranjevanja. Bolnik namreč izredno težko spremeni neprimerne prehranske navade, se pa zaradi posledic zdravljenja raka tudi težje hrani. Posledica je hujšanje, in sicer predvsem na račun puste mišične mase. Ob kontrolnih pregledih v onkološki

ambulanti bolniku obvezno izmerimo telesno maso, se pogovarjamo o pomenu ustrezne in kakovostne prehrane ter ga povprašamo o morebitnih motnjah požiranja (31). V primeru težav s požiranjem moramo uporabiti ustrezne diagnostične postopke in po potrebi v rehabilitacijo vključiti logopeda.

ZAKLJUČEK

RG letno na novo prizadene približno 100 oseb v Sloveniji (1). Ne ogroža samo bolnikov kovega življenja, saj zaradi maligne bolezni in njenega zdravljenja nastanejo tudi težave pri osnovnih bolnikovih funkcijah – dihanju, govoru in požiranju. Za zagotovitev uspešnega zdravljenja in rehabilitacije motenih funkcij je potrebno usklajeno delovanje skupine različnih strokovnjakov. Z njo bolnikom zagotovimo boljše preživetje in višjo kakovost življenja.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2018.
2. Dietz A, Ramroth H, Urban T, et al. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int J Cancer*. 2004; 108 (6): 907–11.
3. Chisholm M. The association between webs, iron and post-cricoid carcinoma. *Postgrad Med J*. 1974; 50 (582): 215–9.
4. Novacek G. Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 36.
5. Cattaruzza MS, Maisonneuve P, Boyle P. Epidemiology of laryngeal cancer. *Eu J Cancer B Oral Oncol*. 1996; 32 (5): 293–305.
6. McMichael AJ. Increases in laryngeal cancer in Britain and Australia in relation to alcohol and tobacco consumption trends. *Lancet*. 1978; 1 (8076): 1244–7.
7. Smith EM, Summersgill KF, Allen J, et al. Human papillomavirus and risk of laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000; 109 (11): 1069–76.
8. Ozlugedik S, Yorulmaz I, Gokcan K. Is laryngopharyngeal reflux an important risk factor in the development of laryngeal carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006; 263 (4): 339–43.
9. Tae K, Jin BJ, Ji YB, et al. The role of laryngopharyngeal reflux as a risk factor in laryngeal cancer: a preliminary report. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2011; 4 (2): 101–4.
10. Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJ. Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121 (2): 157–60.
11. Wunsch Filho V. The epidemiology of laryngeal cancer in Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2004; 122 (5): 188–94.
12. Ballenger JJ, Snow JB. *Otorhinolaryngology: Head and neck surgery*. 15th ed. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1996. p. 121–4.
13. Hočevcar-Boltežar I. Rehabilitacija bolnikov z rakom glave in vratu. *Rehabilitacija*. 2008; 8 Suppl 2: 73–7.
14. Gillespie MB, Brodsky MB, Day TA. Swallowing-related quality of life after head and neck cancer treatment. *Laryngoscope*. 2004; 114 (8): 1362–7.
15. Schoen PJ, Reintsema H, Bouma J, et al. Quality of life related to oral function in edentulous head and neck cancer patients posttreatment. *Int J Prosthodont*. 2007; 20 (5): 469–77.
16. Watkins JP, Williams GB, Mascioli AA, et al. Shoulder function in patients undergoing selective neck dissection with or without radiation and chemotherapy. *Head Neck*. 2011; 33 (5): 615–9.

17. Schindler A, Favero E, Nudo S, et al. Long-term voice and swallowing modifications after supracricoid laryngectomy: objective, subjective, and self-assessment data. *Am J Otolaryngol*. 2006; 27 (6): 378–83.
18. Hočevár-Boltežar I, Žargi M. Voice quality in the patients irradiated for early glottic cancer. In: Battelino S, ed. Abstract book of the 11th Danube symposium international otorhinolaryngologic congress; 2006 Sep 27–30; Bled, Slovenia. Ljubljana: Slovenian Otorhinolaryngological Association; 2006.
19. Casper JK, Colton RH. Clinical manual for laryngectomy and head and neck cancer rehabilitation. San Diego, California: Singular Publishing Group, INC; 1993. p. 55–78.
20. Šereg Bahar M, Hočevár-Boltežar I, Jarc A, et al. Dejavniki, ki vplivajo na učenje ezofagealnega govora. *Med Razgl*. 2004; 43 Suppl 3: 249–52.
21. Simpson CB, Postma GN, Stone RE, et al. Speech outcomes after laryngeal cancer management. *Otolaryngol Clin North Am*. 1997; 30 (2): 189–205.
22. Schuster M, Lohscheller J, Kummer P, et al. Quality of life in laryngectomees after prosthetic voice restoration. *Folia Phoniatr Logop*. 2003; 55 (5): 211–9.
23. Fajdiga I, Hočevár-Boltežar I, Žargi M. Voice prosthesis – ten years after. *Zdrav Vestn*. 2002; 71 Suppl 3: 85–8.
24. Henderson JM, Ord RA. Suicide in head and neck cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997; 55 (11): 1217–21.
25. Quer M, Burgues-Vila J, Garcia-Crespillo P. Primary tracheoesophageal puncture vs. esophageal speech. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992; 118 (2): 188–90.
26. Hočevár-Boltežar I. Glasovna rehabilitacija po laringektomiji. In: Eržen J, ed. Kirurgija vratu: simpozij, zbornik. Ljubljana: Kirurška šola; 2001. p. 89–95.
27. Hočevár-Boltežar I, Šmid L, Žargi M, et al. Factors influencing rehabilitation in patients with head and neck cancer. *Radiol Oncol*. 2000; 34 (3): 289–94.
28. List MA, Ritter-Sterr C, Lansky SB. A performance status scale for head and neck cancer patients. *Cancer*. 1990; 66 (3): 564–9.
29. Lydiatt WM, Moran J, Burke WJ. A review of depression in the head and neck cancer patient. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009; 7 (6): 397–403.
30. Duffy SA, Ronis DL, Valenstein M, et al. Depressive symptoms, smoking, drinking and quality of life among head and neck cancer patients. *Psychosomatics*. 2007; 48 (2): 142–8.
31. Dwyer JT. Dietetic assessment of ambulatory cancer patients: with special attention to problems of patients suffering from head–neck cancers undergoing radiation therapy. *Cancer*. 1979; 43 Suppl 5: 2077–86.

Manca Leben¹, Primož Gradišek²

Nevrokognitivne in psihološke posledice po poškodbi glave in možganov

Neurocognitive and Psychological Consequences of Craniocerebral Injury

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nezgodna možganska poškodba, spomin, pozornost, komunikacija, izvršilne funkcije, osebnost, motnje razpoloženja

Nezgodna možganska poškodba je z zunanjimi fizikalnimi silami povzročena nenadna nedegenerativna poškodba osrednjega živčevja, za katero je značilna zmanjšana ali spremenjena zavest. Vodi lahko v trajne ali začasne spremembe telesnih, spoznavnih in psihosocialnih funkcij poškodovanca. Pri takih vrstah poškodb so poškodovani različni predeli možganov, kar privede do raznolikih spoznavnih ali psiholoških posledic. Pogosto prizadete spoznavne funkcije so spomin, pozornost, jezik, komunikacija in izvršilne funkcije. Prav tako se pri ljudeh po hudi poškodbi glave pojavljajo motnje razpoloženja in spremembe osebnosti. Kakšna bo motnja v delovanju možganov, je odvisno predvsem od pogoja, ki je poškodovano.

ABSTRACT

KEY WORDS: traumatic brain injury, memory, attention, communication, executive function, personality, mood disorder

Traumatic brain injury is a nondegenerative, sudden injury of the central nervous system caused by external physical force. It is categorised with loss or alteration of consciousness and can lead to temporary or permanent changes in the corporal, cognitive and psychosocial functioning of the injured person. The aforementioned injuries affect different parts of the brain, which leads to a plethora of cognitive or psychological consequences. Most commonly affected cognitive functions are memory, attention, speech, communication and executive functions, oftentimes accompanied by changes in mood and personality. The disturbance in the brain function chiefly depends on the area affected.

¹ Manca Leben, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; manca.leben@gmail.com

² Doc. dr. Primož Gradišek, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Center za intenzivno terapijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za anesteziologijo z reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Travmatska poškodba možganov je posledica delovanja zunanje sile, ki privede do strukturne poškodbe in/ali motenj možganske funkcije z vsaj enim od naslednjih kliničnih znakov oz. simptomov, nastalih takoj po poškodbi (1, 2):

- kakršnakoli popolna izguba zavesti ali spremenjena stopnja zavesti,
- izguba spomina o dogodkih tik pred ali po poškodbi,
- spremenjena vsebina zavesti v času poškodbe (zmedenost, dezorientiranost, upočasnjeno mišljenje itd.),
- prehodni ali trajni nevrološki primanjkljaj (motnje ravnotežja, motnje vidnega polja, pareza spodnjih okončin, paraplegija, senzorične motnje, afazija) in
- intrakranialne okvare.

Travmatske poškodbe možganov glede na Glasgowsko lestvico nezavesti (angl. *Glasgow coma scale*, GCS) delimo na blage, zmerne in hude. Pomagamo pa si tudi z drugimi merili (tabela 1) (2).

Incidenca travmatske poškodbe možganov v Evropski uniji znaša 235–317 primerov na 100.000 prebivalcev (3). Čeprav se je smrtnost po možganskih poškodbah zaradi razvoja medicine zmanjšala, poškodovanci še vedno ostajajo dolgoročno nezmožni normalnega delovanja zaradi kognitivnih, fizičnih, čustvenih in vedenjskih motenj (4–6).

Ljudje se po možganski poškodbi najpogosteje soočajo z motnjami pozornosti, obdelave informacij, izvršilnih funkcij in spomina (7). Na področju vedenja se težave najpogosteje kažejo kot neprimerno vedenje, izguba nadzora in nenadzorovana jeza ter z dražljajem povezano vedenje (angl. *stimulus bound behavior*) (8). Moteno je tudi čustvovanje posameznika, ki se lahko kaže kot pretiran čustveni odziv ali kot zmanjšano izražanje čustev (9). V tabeli 2 so prikazani deleži simptomov pri ljudeh, ki so utrpeli poškodbo glave.

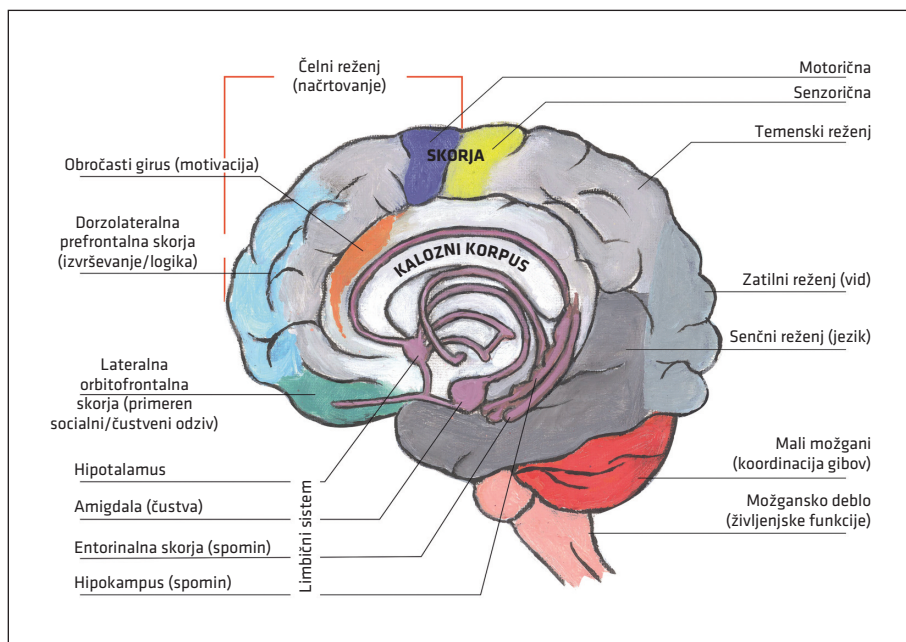
Večinoma so poškodbe žariščne in prizadejajo prefrontalno skorjo in senčni reženj. Ravno te strukture so povezane s kognitivnim

Tabela 2. Delež posameznih simptomov pri ljudeh po poškodbi glave (10).

Simptomi	Delež (%)
Spominske motnje	6,6–41,3
Razdražljivost	2,4–38,8
Depresivno razpoloženje	3,5–25,9
Motnje pozornosti	3,1–40,6
Zmanjšana motivacija	11,2–21,7
Težave z izražanjem	0,3–32,2
Težave z načrtovanjem	7,7–32,5
Manjša kognitivna fleksibilnost	6,6–26,6
Impulzivnost	1,7–15,4
Slabša čustvena odzivnost	3,5–18,2

Tabela 1. Merila za določanje resnosti možganske poškodbe. GCS – Glasgowska lestvica nezavesti (angl. *Glasgow coma scale*).

Merila	Blaga/pretres	Zmerna	Huda
GCS	13–15	9–12	3–8
Izguba zavesti	0–30 minut	med 30 minutami in 24 urami	> 24 ur
Sprememba vsebine zavesti/duševnega stanja	1 sekunda do 24 ur	> 24 ur	temelji na drugih merilih
Posttravmatska izguba spomina	≤ 1 dan	več kot 1 dan in manj kot 7 dni	> 7 dni



Slika 1. Slikovni prikaz prostorske razporeditve možganskih funkcij.

in socialnim delovanjem (11). Sama travmatska poškodba možganov pogosto vodi v dolgotrajno nezmožnost in s seboj prinese neugodne učinke; tako na samega poškodovanca, kot njegovo družino, prijatelje in nasploh celotno družbo (12).

Upad kognitivnih sposobnosti neredko povzroča nezmožnost delovanja posameznika in je odvisen predvsem od obsežnosti in lokacije poškodbe ter obnovitvene sposobnosti možganov po poškodbi (plastičnosti možganov) (11). Kljub temu pa teže motenj kognitivnih funkcij ni možno napovedati samo na podlagi nevroanatomske lokacije (slika 1) (13). Do motenj kognitivnih funkcij pride tudi ob difuzni aksonski okvari, najverjetneje zaradi prizadetosti sistemov monoaminskih živčnih prenašalcev (14).

POZORNOST

Pozornost je osnovna kognitivna funkcija in je hkrati prvi pogoj za potek ostalih kognitivnih procesov. Pozornost ni enoten pojav, temveč vsebuje več komponent. Te so:

budnost (dovzetnost za senzorične informacije in pripravljenost odziva nanje), selektivna pozornost (sposobnost iz množice dražljajev izbrati tarčno informacijo in zavirati nepomembne dražljaje), vzdrževana pozornost (angl. *sustained attention*) (sposobnost vzdrževanja pozornosti proti viru informacij ali pri opravi skozi daljše časovno obdobje), deljena pozornost (sposobnost delitve pozornosti med več virov informacij ali opravi hkrati), hitrost obdelovanja informacij (hitrost, s katero se informacije obdelujejo znotraj osrednjega živčnega sistema in omogočijo, da pride do kognitivne aktivnosti), vidik izvrševanja in nadzora (od zgoraj navzdol (angl. *top-down*) koordinacija procesov pozornosti na nižji ravni, ki pomagajo pri izvedbi nerutinskih opravil, združljivih z vzgibi in nameni) (15).

Za delovanje vseh teh elementov pozornosti skrbijo številne široko razpršene nevrolške povezave. Pri bolnikih z motnjami pozornosti v raziskavah s slikovnimi preiskavami možganov pogosto opisujejo

spremenjeno aktivacijo čelno-temenskih nevroloških povezav (16, 17).

Pri pozornosti, povezani z orientacijo, sodeluje holinergični sistem, ki izhaja iz bazalnega telencefalona in naslednje strukture: zgornji temenski reženj, senčno-temenski stik, frontalno očesno polje (slika 2, slika 3) in zgornji kolikel (18).

Pri vzdrževani pozornosti sodeluje noradrenergični sistem iz modrega jedra (lat. *locus caeruleus*) skupaj z desno čelno in temensko skorjo. Njena funkcija je doseganje in vzdrževanje stanja visoke občutljivosti za dražljaje iz okolice (19).

Nevrološke povezave, ki skrbijo za izvršilno pozornost, so del mezokortikalnega dopaminergičnega sistema in zajemajo sprednji del obročastega girusa (lat. *gyrus cinguli*), ventrolateralno prefrontalno skorjo in bazalne ganglije (slika 2, slika 3) (20, 21). Ta oblika pozornosti vključuje mehanizme za nadzor in reševanje konfliktov med mislimi, občutki in odzivi. Sodeluje tudi pri delovnem spominu, načrtovanju, menjavanju strategij in zaviralnemu nadzoru (22, 23).

Po travmatski poškodbi možganov imajo poškodovanci najpogosteje težave s koncentracijo, pozornostjo in zmanjšano hitrostjo obdelovanja informacij (24). Upočasnjenost je sorazmerna zahtevnosti naloge (25). Terapevti pogosto opažajo upočasnjenost pri izvajanju miselnih nalog (26). Zmanjšana hitrost obdelovanja je še bolj opazna pri opravljanju še nepoznanih nalog (27).

Pri zmernih in hudih poškodbah možganov se pojavljajo tudi motnje selektivne in vzdrževane pozornosti (25). Raziskave okvar pri ljudeh po hudi poškodbi glave in možganov kažejo, da bi lahko bile pri motnjah vzdrževane pozornosti udeležene okvare čelno-temenskih nevroloških povezav (28, 29). Težave z vzdrževano pozornostjo so lahko posledica primarnih ali pa sekundarnih nevropatoloških sprememb, kot so utrujenost, motnje spanja in depresija (30, 31).

Poškodbe predelov desne čelne skorje okvarijo sposobnost za hoteno vzdrževanje

pozornosti, kar povzroči, da bolniki s tako poškodbo naredijo večje število napak ob daljšem izvajanju naloge kot tisti s poškodbo levega čelnega režnja. Bolniki z okvarami v desnem temenskem področju imajo težave tako z vzdrževanjem pozornosti kot tudi z orientacijsko pozornostjo, kar privede do zanemarjanja vidnega polja na nasprotni strani okvare (32).

Pri izvajanju vidnih in slušnih nalog selektivne pozornosti so ljudje s travmatsko poškodbo možganov počasnejši in manj učinkoviti (33–35). Težave jim povzročajo tudi preusmeritev pozornosti na nepričakovan dražljaj (36). Pogosto se motnje pozornosti pokažejo tudi pri deljeni pozornosti, saj poškodovanci težje ali pa sploh ne morejo posvečati pozornosti dvema stvarima hkrati. Motnje deljene pozornosti so prisotne, ko naloga zahteva nadzorovano obdelovanje informacij, ne pa pri avtomatičnem opravljanju naloge (37, 38).

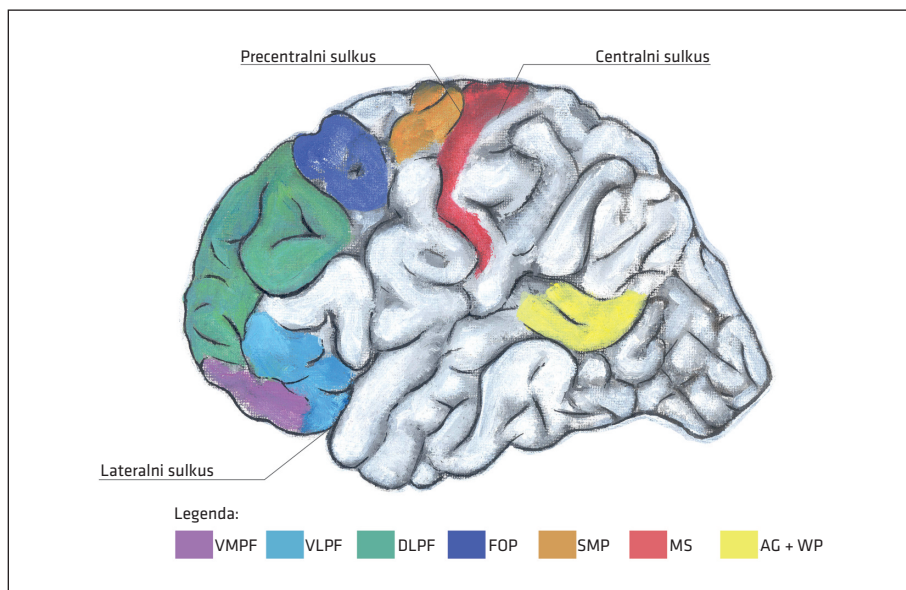
SPOMIN

Spomin je miselna sposobnost, ki omogoča ohranitev in priklic preteklih vtisov, informacij, idej in občutkov (39). Spomin lahko v grobem delimo na eksplicitni in implicitni spomin.

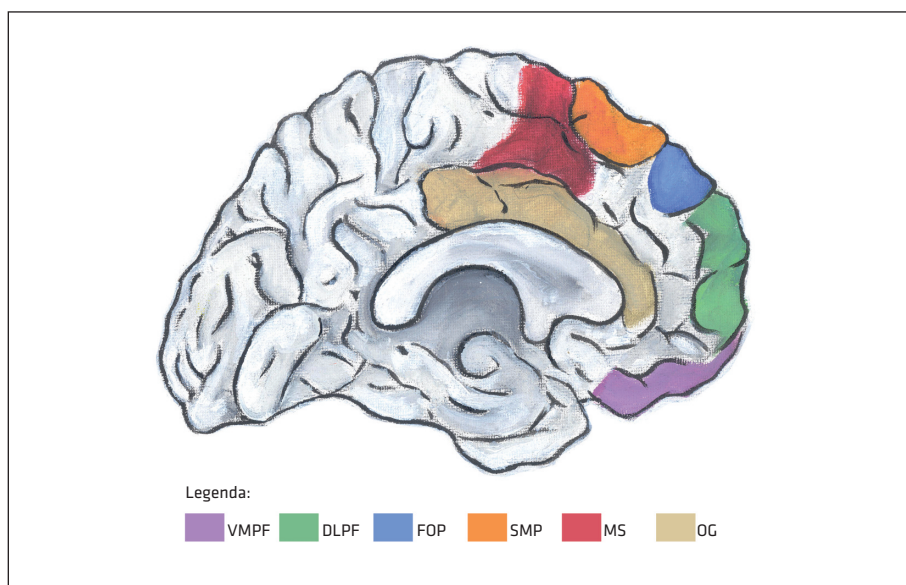
Eksplicitni spomin, ki ga hoteno prikličemo v mišljenje, delimo na: epizodični spomin (spomin za avtobiografske dogodke) in semantični spomin (spomin o splošno znanih dejstvih).

Implicitni spomin, ki je samodejen in ni zavesten, delimo na: proceduralni spomin (spomin za učenje novih motoričnih veščin), pogojevanje (angl. *conditioning*) in t. i. »priming« učinek (boljši odziv na dražljaj zaradi predhodne izpostavljenosti enakemu dražljaju ali le samemu konceptu tega dražljaja) (40).

Deli možganov, ki sodelujejo pri spominskih funkcijah: medialni senčni reženj s hipokampalno formacijo (dentatni girus, hipokampus, subiculum) in parahipokampalno regijo (presubiculum, parasubiculum, entorinalna skorja, area perirhinalis, area



Slika 2. Možganska polobla – stranski pogled. VMPF – ventromedialna prefrontalna skorja^a, VLPF – ventrolateralna prefrontalna skorja, DLPF – dorzolateralna prefrontalna skorja, FOP – frontalno očesno polje, SMP – suplementarno motorično področje, MS – motorična skorja, AG + WP – angularni girus in Wernickovo področje. ^aNekateri poimenujejo ventromedialno prefrontalno skorjo kar orbitofrontalna skorja. Včasih pa je orbitofrontalna skorja samo najbolj inferiorni del ventromedialne prefrontalne skorje in skupaj z ventralnimi predeli medialne prefrontalne skorje sestavlja ventromedialno prefrontalno skorjo.



Slika 3. Možganska polobla – medialni pogled. VMPF – ventromedialna prefrontalna skorja, DLPF – dorzolateralna prefrontalna skorja, FOP – frontalno očesno polje, SMP – suplementarno motorično področje, MS – motorična skorja, OG – obročasti girus.

postrhinalis), mamilarno telesce, mamilotalamični fascikel, dorzomedialno jedro talamusa, ventralni del notranje medularne lamine talamusa (plast bele možganovine, ki loči medialna jedra talamusa od pulvinarja, lateralnih jeder in anteriornega jedra talamusa), anteriorno jedro talamusa, bazalni telencefalon in prefrontalna skorja (slika 4, slika 5) (41, 42).

Motnje spomina so ene glavnih lastnosti poškodb možganov. Zgodnje faze okrevanja po poškodbi možganov so pogosto povezane s postravmatsko izgubo spomina in retrogradno izgubo spomina (43, 44). Med epizodo postravmatske izgube spomina so bolniki dezorientirani in se ne spomnijo dogodkov, ki so se zgodili takoj po poškodbi. Čas trajanja postravmatske izgube spomina sovпада s težo možganske poškodbe in je zato dober napovedni dejavnik izida bolezni (45). Retrogradna izguba spomina je povezana s teorijo temporalnega gradienta, kjer je bolj verjetno, da oseba ostane brez nedavnih spominov kot pa tistih, ki jih je pridobila v daljni preteklosti (46).

Poškodbe medialnega senčnega režnja in hipokampus povzročajo anterogradno in retrogradno izgubo spomina, ohranjeni pa so proceduralni in delovni spomin, osnovna intelektualna funkcija in semantični spomin (47).

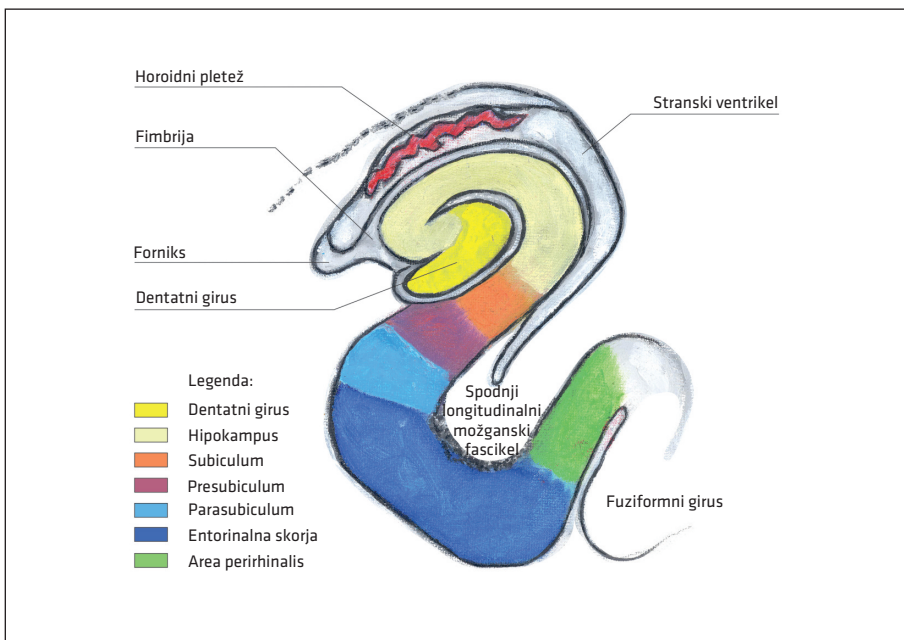
Poškodbe osrednjega diencefalona (dorzomedialno in anteriorno jedro talamusa, mamilarno telesce, mamilotalamični fascikel) se prav tako kažejo z izgubo spomina. Poškodovanci imajo anterogradno izgubo spomina in retrogradno izgubo spomina. Konfabulacije so povezane z okvaro čelne režnja (48, 49).

Motnje v eksplicitnem spominu so povezane z zmanjšano debelino skorje in zmanjšano anizotropijo temenskega režnja (50). Po poškodbah je pogosto prizadet epizodični spomin (51). Pri epizodičnem spominu sodelujejo hipokampus in tudi drugi deli v medialnem senčnem režnju, pa tudi diencefalon in druge limbične strukture.

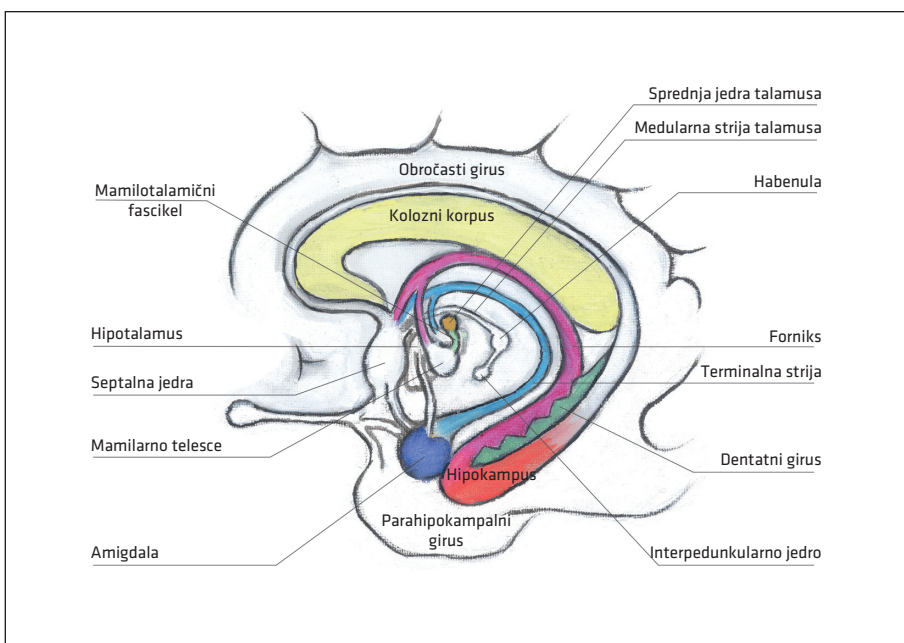
V zadnjem času naj bi ugotovili, da ima pomembno vlogo pri epizodičnem spominu prefrontalna skorja (52, 53). Pri procesu kodiranja informacij v epizodični spomin sodeluje leva inferiorna prefrontalna skorja, pri priklicu informacij pa desna. V levi prefrontalni regiji se torej prekrivajo področja, ki so vključena pri priklicu semantičnega spomina, kodiranju informacij v epizodični spomin ter pri delovnem spominu, kar nakazuje, da so vsi trije spominski sistemi povezani s čelnim področjem. Med priklicem epizodičnega spomina se aktivirajo tudi področja, podobna tistim v temenskih režnjih, ki sodelujejo pri delovnem spominu, kar zopet kaže na povezavo med tema dvema spominskima sistemoma (54–57). Semantični spomin naj bi se večinoma skladiščil v anterolateralni senčni skorji (58). Kot že omenjeno, naj bi bile v priklic vključene leve inferiorne prefrontalne regije, ki sodelujejo tudi pri delovnem spominu (56, 57, 59). Pogosto so prisotne še motnje uporabe organizacijskih strategij med učenjem, npr. razvrščanje besed v semantične kategorije (60).

Implicitni spomin je po poškodbah dokaj ohranjen (61). Pri proceduralnem spominu sodelujejo progasto telo (lat. *corpus striatum*), mali možgani in motorične regije skorje. Čelne regije, povezane z bazalnimi gangliji, prav tako pripomorejo k učenju kognitivnih veščin. Ko se veščin dobro naučimo, se poti v možganih spremenijo. Ko smo se neke veščine res dobro naučili, naj bi pri izvajanju te prišlo do zmanjšane sodelovanja prefrontalne in premotorične skorje (62, 63).

Prizadete so tudi kategorije spomina, ki so povezane z izvršilnimi funkcijami. Travmatska možganska poškodba lahko okvari delovni spomin (začasno shranjevanje in upravljanje informacij, potrebnih za kognitivne operacije), prospektivni spomin (sposobnost zapomniti si namene za prihodnost) (40, 61). Pri poškodovancih se pogosto razvije metamemorija, kar pomeni, da se sami ne zavedajo svojih spominskih zmožnosti (64).



Slika 4. Diagram hipokampusa – koronarna ravnina: dentatni girus; hipokampus; subiculum, parahipokampalni girus, ki ga sestavljajo presubiculum, parasubiculum, entorinalna skorja, area perirhinalis in area postrhinalis (ni prikazana na sliki).



Slika 5. Diagram limbičnega sistema.

Delovni spomin je proces za vzdrževanje informacije »on-line« med izvajanjem drugih kognitivnih funkcij. Sistem delovnega spomina sestavlja od vsebine neodvisen osrednji izvrševalec, ki nadzoruje in upravlja informacije, shranjene v dveh pod-sistemih: vidno-prostorski skicirki (angl. *visual spatial sketchpad*) in fonološki zanki (angl. *phonological loop*) (65). Za delovanje delovnega spomina naj bi bila potrebna posteriorna temenska skorja. Za obdelovanje verbalnih informacij naj bi bila odgovorna leva stran, za obdelovanje prostorskih pa desna stran posteriorne temenske skorje. Če želimo zadržati informacijo v delovnem spominu, je potrebno ponavljanje. Za ta vidik delovnega spomina naj bi skrbela posteriorna ventromedialna prefrontalna skorja in premotorična regija. Tudi tu je leva stran posteriorne ventromediane prefrontalne skorje odgovorna za obdelovanje verbalnih informacij, desna homologna regija pa za prostorske informacije. Osrednji izvršilni sistem delovnega spomina, ki nadzira pozornost, koordinira in upravlja številne vire informacij v delovnem spominu in nadzoruje končni izid, je odvisen od dorzolateralne prefrontalne skorje. Motnje v delovnem spominu zato pogosto opazimo po poškodbi čelnega režnja ali ob atrofiji čelnega dela možganov, ki je del normalnega staranja, in so verjetno povezane z motnjami v delovanju izvršilnih funkcij (slika 2, slika 3) (55–57, 66).

IZVRŠILNE FUNKCIJE

Izvršilne funkcije lahko definiramo kot zbirko sposobnosti, ki vključujejo postavitev osebnega cilja, tehtanje alternativnih odločitev, izbiro delovanja, izbiro zaporedja prekrivajočih se dogodkov in uravnavanje vedenja tako, da lahko dosežemo želeni cilj (67). Gre za sposobnosti, kot so načrtovanje, pobuda, nadzor, reševanje problemov, zaviralni nadzor in metakognicija (poznavanje sposobnosti nekoga). To so funkcije višjega reda, ki so v domeni čelnega režnja

in njegovih projekcij. Te funkcije upravljajo in koordinirajo druge kognitivne funkcije, kot sta spomin in pozornost ter omogočajo prilagoditev novim in/ali kompleksnim položajem (68–71).

Travmatske poškodbe možganov velikokrat prizadenejo anteriorni del možganov (polarni in ventralni del čelnega režnja in senčni reženj), zato so izvršilne funkcije pogosto prizadete (72). Prefrontalna skorja ima široke in povratne povezave s preostalimi deli možganov. Posteriorne, subkortikalne in difuzne okvare lahko oponašajo poškodbe prefrontalne skorje, saj prekinajo povezave s čelnim sistemom (73). Bolniki s poškodbami čelnega režnja nimajo sposobnosti menjavanja strategij in zato po spremembi pravila ne morejo spremeniti svojega ravnanja. Zato lahko opazimo perseveracijo vedenja (74).

Pri lokaliziranih poškodbah dorzolateralne prefrontalne skorje se pojavijo težave s pozornostjo, delovnim spominom, načrtovanjem in sklepanjem (slika 2, slika 3) (68). Pri poškodbi možganov lahko pride tudi do motnje verbalne fluentnosti (tako semantične kot fonemske). Vzorec motnje je podoben kot pri tistih, ki imajo čelne okvare zaradi različnih vzrokov. Zmanjšana fluentnost ni povezana z upočasnjenostjo miselnega obdelovanja in splošnim kognitivnim upadom (75). Do motenj v fonemski fluentnosti lahko pride pri okvarah leve dorzolateralne prefrontalne skorje. Lahko pa je fluentnost prizadeta tudi ob okvarah desne ali leve medialne prefrontalne skorje (68).

Frontopolarna prefrontalna skorja prejema visoko obdelane abstraktne informacije iz drugih supramodalnih področij in predstavlja most med višjimi izvršilnimi funkcijami in regijami, ki so povezane s čustvi, samoregulacijo ter vzgibi (76). Frontopolarna prefrontalna skorja je povezana z metakognicijo, zavedanjem notranjega stanja in epizodičnim spominom. Predvidevajo, da je regija povezana tudi z obdelovanjem načrtov in ciljev za prihodnost ter da tako

pripomore k funkciji prospektivnega spomina in večopravnosti (angl. *multitasking*) (77, 78).

Superiorna medialna prefrontalna skorja ali suplementarno motorično področje skrbi za iniciacijo in vzdrževanje miselnih procesov. Pri okvari tega področja pride do apatije ali abulije ter ob obojestranski okvari celo do akinetičnega mutizma (76).

JEZIK IN KOMUNIKACIJA

Področja v možganih, ki jih povezujemo z jezikom in komunikacijo, so dominantna prefrontalna skorja (kjer se nahaja Brocovo področje), perisilvilčna (arkuatni fascikel, ki povezuje Brocovo in Wernickovo področje in druge posredne poti) in temenska regija za jezik ter tudi druge možganske regije, ki sodelujejo pri širšem vidiku komunikacije (79).

Pri bolnikih po travmatski poškodbi možganov najdemo klasične sindrome afazij (79). Najpogosteje najdemo anomično afazijo. Za to fluentno afazijo so značilne nezmožnost priklica prave besede, parafazije (uporaba nepravilnih zlogov, besed in fraz med govorom) in cirkumlokucije (uporaba prevelikega števila besed za izražanje ideje), medtem ko je sposobnost ponavljanja in razumevanja ohranjena. Nastanek take afazije se povezuje s poškodbo angularnega girusa v jezikovno dominantni polobli (slika 2).

Druga najpogostejša oblika afazije je Wernickova ali receptivna afazija, kjer ima bolnik težave z razumevanjem besed in stavkov. Osebe s tako obliko afazije pri govoru uporabljajo mnogo besed in tvorijo sicer slovnično pravilne stavke, vendar z nesmiselno vsebino. V povedih uporabljajo neobstoječe in nepomembne besede. Ta oblika afazije nastane pri poškodbi Wernickovega področja za govor, ki leži v posteriorni tretjini superiornega senčnega girusa (slika 2) (80). Napoved izidov afazivnih sindromov je dobra, saj se ti v skoraj 50 % popravijo (81). Poleg anomične in Wernickove

afazije se občasno lahko pojavljajo mutizem, eholalija (bolezensko avtomatično posnemanje besed koga drugega) in jecljanje (79).

Dizartrijski je dokaj pogost pojav po hudi poškodbi glave in možganov ter lahko vztraja tudi, ko se ostale komunikacijske motnje popravijo (80). Po poškodbah možganov je splošno pogostejši manj učinkovit govor in uporaba manjšega števila priredij, kar vodi v fragmentiran govor. Kažejo se tudi težave v pragmatični uporabi jezika. Poškodovanci imajo težavo z začenjanjem pogovora, vzdrževanjem teme pogovora, s prilagajanjem govora poslušalcu ter težavo pri razlagi ali uporabi posredne komunikacije, kot sta humor in sarkazem (82).

Z večjo prizadetostjo izvršilnih funkcij naraščajo tudi težave v komunikaciji. Med spremljanjem samega pogovora so pri teh ljudeh opazili zmanjšane prehode med sogovornikoma, dolge premore med pogovorom, neoptimalno izmenjevanje sogovornikov, pretirano spuščanje v podrobnosti, neupoštevanje sogovornika, egocentričen govor, slab očesni stik ter nezadostno uporabo verbalnih in neverbalnih regulatorjev pogovora. Izjave so zelo egoistično naravnane. Poškodovanci ne kažejo zanimanja za sogovornika, se ne navezujejo na sogovornikovo temo in ga ne vključujejo v pogovor. Med pogovorom je opaziti pretirano domačnost in tendenco po mikronadziranju pogovora. Ritem govora je brez dinamike, geste ob govorjenju so neskladne s povedanim (83).

Leta 2001 so McDonald in sodelavci opazili, da imajo poškodovanci težave pri integraciji informacij iz več virov hkrati. Običajno se bolj osredotočijo na verbalne elemente kot na neverbalni del pogovora ter tako izgubijo del informacij, ki pomagajo pri planiranju in prilagajanju verbalnega dela pogovora (84).

Champagne-Lavau in sodelavci opisujejo, da imajo ljudje pri poškodbi desne poloble težave s pragmatičnim delom jezika (kako kontekst vpliva na pomen povedanega/napisanega) in izražanjem miselnega

stanja (želje, vzgibi, prepričanja, znanja). Če so opisane težave povezane z motnjami v delovnem spominu in motnjami pozornosti, se verjetnost za zanemarjanje sogo-vornika med pogovorom še poveča (85).

SPREMEMBE OSEBNOSTI

Osebnost je za osebo značilen način razmišljanja, čustvovanja in obnašanja (86). Po hudi poškodbi glave in možganov se spremembe osebnosti kažejo kot motnje v socialni zaznavnosti, težave s samonadzorom in prilagajanjem, z dražljajem povezano vedenje, spremembe v čustvovanju ter nezmožnost učenja na podlagi socialnih izkušenj (87). Poškodbe čelnega režnja so odgovorne za težave z iniciacijo, nezmožnostjo menjavanja strategij, težavo pri spremembi trenutnega vedenja, nezmožnost nadzora samega sebe in neposrednost (88).

Vedenjski sindromi so povezani s poškodbo posameznih regij čelnega režnja. V glavnem je z vedenjem povezana ventromedialna prefrontalna skorja, ki jo sestavljajo orbitofrontalna skorja in sosednji ventralni deli medialne prefrontalne skorje (slika 2, slika 3) (89).

Pri ljudeh z okvarami v tem področju opažajo pomanjkanje uvida, težave pri načrtovanju in odločanju, pomanjkanje empatije, socialno neprimernost ter utišane in slabo prilagojene čustvene odzive (68, 90). Prav tako lahko okvare tega področja povežemo z vztrajanjem pri neugodnih odločitvah. Razlago za tako početje najdemo v zmanjšanju čustvenega vzbujenja (angl. *arousal*) pred tveganimi odločitvami, kar torej pomeni, da nimajo sposobnosti obdelovanja s čustvi povezanih občutkov (nimajo t. i. šestega čuta). Neobčutljivi so tudi za posledice svojih dejanj (91). Pri poškodbah ventromedialne prefrontalne skorje opažajo zmanjšano sposobnost izražanja empatije (92). Ventromedialna prefrontalna skorja sodeluje tudi pri čustvih, povezanih s samim seboj, kot so sram, ponos in zadrega. Ljudje po poškodbi sicer lahko občutijo taka čus-

tva, vendar ob neprimernih položajih (občutenje ponosa po norčevanju iz nekoga), kar še okrepi njihovo že tako problematično družbeno vedenje (90). Po poškodbi tega predela niso sposobni zaznati čustvenih informacij, podanih z izrazi na obrazu, glasom in govorico telesa. Bolj naj bi bilo okvarjeno zaznavanje negativnih čustev, kot so jeza, gnus, žalost in strah (93).

Po raziskavi Rosenberga in sodelavcev iz leta 2015 tudi zdrave kontrole težje prepoznajo negativna čustva. Ko vzamemo v zakup, katero čustvo je težje prepoznati, ne opažamo več, da ljudje po poškodbah glave težje prepoznajo negativna čustva (94). Drži pa, da slabše prepoznajo čustva. Prepoznavanje čustev tudi ni značilno povezano z delovnim spominom, neverbalnim sklepanjem (angl. *nonverbal reasoning*) in histrostjo obdelovanja informacij, temveč je povezano z resnostjo poškodbe (95). S prepoznavanjem čustev pa sta povezana tudi spol in starost (96).

Pri poškodbah glave so najpogosteje prizadete ventralne površine čelnega in senčnega režnja. Takšne poškodbe povzročijo spremembe v socialnem vedenju posameznika, pogosto je to pomanjkanje empatije (97).

Poznamo dve vrsti empatije: kognitivno empatijo, ki pomeni sposobnost prevzemanja gledišča nekoga drugega in jo povezujejo z ventromedialno prefrontalno skorjo, in čustveno empatijo, ki pomeni sposobnost občutiti čustva ob čustvenih izlivih drugih ljudi in je povezana z inferiornim čelnim girusom (98–102).

Ljudi po poškodbi glave čustveni dražljaji slabše vzdražijo. To lahko ocenimo z merjenjem prevodnosti kože. Prevodnost se zdravim osebam ob čustvenih dražljajih bolj poveča kot ljudem po možganskih poškodbah. Prav čustvena odzivnost pa je nujna za normalno delovanje. Zato ni nenavadno, da je ob zmanjšani čustveni odzivnosti zmanjšana tudi sposobnost izražanja empatije. Obe funkciji sta namreč povezani z istimi možganskimi strukturami – ventralnim

frontalnim sistemom. Slabša avtonomna odzivnost ni vezana samo na negativna čustva, temveč na vsa, in je torej neodvisna od čustvene valence (kategoriziranje in razporejanje čustev na negativna, pozitivna in nevtralna) (103).

Po poškodbah orbitofrontalnega predela imajo poškodovanci težave z impulzivnostjo, evforijo in maničnimi simptomi. Pogosto jih opisujejo kot psevdopsihopatske, saj imajo zmanjšano kapaciteto introspekcije in samozavedanja. Poškodbe medialnih konveksitet čelnega režnja povezujejo z brezbržnostjo, abulijo in apatijo (104).

Agresivno vedenje je lahko posledica okvar številnih možganskih področij (105). Inferiorno orbitalno površje čelnega režnja in anteriorni del senčnega režnja sta povezana z nasilnim vedenjem in izbruhi jeze (106). Čeprav stimulacije delov hipotalamusa pri živalih povzročajo agresivno vedenje, je malo verjetno, da bi lahko vzrok posttravmatske agresije iskali v poškodbi le-tega (105). Limbični sistem, še posebej amigdala, prilagaja impulze iz prefrontalne skorje in hipotalamusa, doda čustveno vsebino kogniciji ter povezuje biološke vzgibe s specifičnim dražljajem (107). Tudi poškodbe amigdale se kažejo z agresivnim vedenjem (108). Poškodbe anteriornega senčnega režnja so povezane z intermitentno eksplozivno motnjo (epizode nenadnega, navadno nasilnega ali nekontroliranega socialnega vedenja) (109). Poškodbe neokorteksa sprožijo napad nenadzorovane jeze že pri minimalnem izživanju. Posameznik po dejanjih, ki jih je storil v takem afektu, ne kaže obžalovanja (110). Poškodba orbitofrontalne regije predstavlja visoko tveganje za nasilno ravnanje (111). Ker čelni reženj prilagaja, obdeluje in zavira čustva iz limbičnih področij, lahko okvare čelnih regij povzročijo nenaden čustveni izbruh ravno zaradi pomanjkanja uravnavanja limbičnega sistema. Posamezniki se zato na misli ali občutke, ki bi bili normalno prilagojeni, zavirani ali zatrti, odzovejo s pretiranim besom ali agresijo (112).

MOTNJE RAZPOLOŽENJA

Patološka stanja, ki poškodujejo prefrontalno skorjo in anteriorne senčne strukture, so povezana s povečano prevalenco za motnje razpoloženja (113).

Simptomi depresije so pogostejši pri bolnikih z okvarami v desni polobli, še posebej z desnimi orbitofrontalnimi okvarami (114). Nekateri raziskovalci pa trdijo, da je depresija povezana z okvarami, ki so prisotne v levem dorzolateralnem čelnem predelu in/ali levo v bazalnih ganglijih. V manjši meri naj bi bila depresija povezana z okvarami v desni polobli in temensko-zatilnimi okvarami (115). Huda depresija je povezana z zmanjšano prostornino sivine v lateralnih predelih leve prefrontalne skorje (116). Ni še povsem jasno, ali je zmanjšana prefrontalna prostornina rezultat patofizioloških mehanizmov, sproženih s poškodbo, ali pa je zmanjšanje obstajalo že pred poškodbo in je samo povezano z večjim tveganjem za nastanek teh motenj razpoloženja (117–120).

Pri uravnavanju čustev so pomembne neokortikalne regije desne prefrontalne in anteriorne cingulate skorje. Huda depresija se lahko razvije zaradi deaktivacije lateralnih in dorzalnih delov čelne skorje in povečane aktivacije ventralnih limbičnih in paralimbičnih struktur, vključno z amigdalno in prelimbično skorjo (121–123). Nenormalno prefrontalno uravnavanje limbičnih struktur je bilo povezano s hudo depresijo z napadi jeze (124).

ZAKLJUČEK

Travmatska poškodba možganov povzroči nevrobiološko okvaro, ki lahko vodi v vseživljenjsko nezmožnost številnih razsežnosti. Pri poškodbi glave sta zaradi svoje lege pogosto poškodovana senčni reženj in prefrontalna skorja. Posledice so motnje kognitivnih funkcij. Podobno motnjo kognitivnih funkcij lahko povzroča okvara različnih možganskih področij. Zaradi individualnih razlik v delovanju možganov posameznika

lahko okvara enakega področja pri dveh različnih osebah privede do drugačne klinične slike. Patologijo, ki jo povzročajo okvare posameznih področij v možganih, bomo boljše razumeli šele, ko bomo o samem delovanju možganov ob izvrševanju kognitivnih funkcij in vseh procesih, ki pri tem sodelujejo, vedeli več. K boljšemu poznavanju in razumevanju mehanizmov delovanja in

vpliva okvar na te bi lahko pripomogla nova odkritja raziskav na področju kognitivne nevroznanosti, raziskave s področja genetike ter napredek na področju novih slikovnih metod.

ZAHVALA

Avtorja se zahvaljujeta Piki Škerlj za izdelavo slik.

LITERATURA

1. Centers for Disease Control Prevention; National Center for Injury Prevention and Control; Division National Center for Injury Prevention of Unintentional Injury Prevention. Report to congress on traumatic brain injury in the United States: Epidemiology and rehabilitation. Atlanta, GA: Centers for Disease Control Prevention; 2014.
2. Assistant Secretary of Defense. Traumatic brain injury: updated definition and reporting. Washington, DC: Department of Defense; 2015.
3. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir*. 2006; 148 (3): 255–68.
4. Zaloshnja E, Miller T, Langlois JA, et al. Prevalence of long-term disability from traumatic brain injury in the civilian population of the United States, 2005. *J Head Trauma Rehabil*. 2008; 23 (6): 394–400.
5. Bazarian JJ, Cernak I, Noble-Haeusslein L, et al. Long-term neurologic outcomes after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2009; 24 (6): 439–51.
6. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil*. 2006; 21 (5): 375–8.
7. Ponsford J, Bayley M, Wiseman-Hakes C, et al. INCOG recommendations for management of cognition following traumatic brain injury, part II: attention and information processing speed. *J Head Trauma Rehabil*. 2014; 29 (4): 321–37.
8. Sabaz M, Simpson GK, Walker AJ, et al. Prevalence, comorbidities, and correlates of challenging behavior among community-dwelling adults with severe traumatic brain injury: a multicenter study. *J Head Trauma Rehabil*. 2014; 29 (2): E19–30.
9. Bryant RA, O'Donnell ML, Creamer M, et al. The psychiatric sequelae of traumatic injury. *Am J Psychiatry*. 2010; 167 (3): 312–20.
10. Vanier M, Mazaux JM, Lambert J, et al. Assessment of neuropsychologic impairments after head injury: interrater reliability and factorial and criterion validity of the Neurobehavioral Rating Scale-Revised. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000; 81 (6): 796–806.
11. Cristofori I, Levin HS. Traumatic brain injury and cognition. *Handb Clin Neurol*. 2015; 128: 579–611.
12. Roebuck-Spencer TM, Banos J, Sherer M, et al. Neurobehavioral aspects of traumatic brain injury sustained in adulthood. In: Hunter S, Donders J, eds. *Principles and practice of lifespan developmental neuropsychology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 329–44.
13. Di Paola M, Phillips O, Costa A, et al. Selective cognitive dysfunction is related to a specific pattern of cerebral damage in persons with severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2015; 30 (6): 402–10.
14. Newcombe VF, Outtrim JG, Chatfield DA, et al. Parcellating the neuroanatomical basis of impaired decision-making in traumatic brain injury. *Brain*. 2011; 134 (3): 759–68.

15. Raz A, Buhle J. Typologies of attentional networks. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7 (5): 367–79.
16. Scheibel RS, Newsome MR, Steinberg JL, et al. Altered brain activation during cognitive control in patients with moderate to severe traumatic brain injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2007; 21 (1): 36–45.
17. Smits M, Dippel DW, Houston GC, et al. Postconcussion syndrome after minor head injury: brain activation of working memory and attention. *Hum Brain Mapp*. 2009; 30 (9): 2789–803.
18. Beane M, Marrocco RT. Cholinergic and noradrenergic inputs to the posterior parietal cortex modulate the components of exogenous attention. In: Posner MI, ed. *Cognitive neuroscience of attention*. New York: Guilford Press; 2004. p. 313–25.
19. White EA, Marocco RT. Alteration of brain noradrenergic activity in rhesus monkeys affects the alerting component of covert orienting. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997; 132 (4): 315–23.
20. Marocco RT, Davidson MC. Neurochemistry of attention. In: Parasuraman R, ed. *The attentional brain*. Cambridge, MA: MIT Press; 1998. p. 35–50.
21. Deth RC, Kuznetsova A, Waly M. Attention-related signaling activities of the d4 dopamine receptor. In: Posner MI, ed. *Cognitive neuroscience of attention*. New York: Guilford Press; 2004. p. 269–82.
22. Fernandez-Duque D, Baird JA, Posner MI. Awareness and metacognition. *Conscious Cogn*. 2000; 9 (2 Pt 1): 324–6.
23. Fernandez-Duque D, Baird JA, Posner MI. Executive attention and metacognitive regulation. *Conscious Cogn*. 2000; 9 (2 Pt 1): 288–307.
24. Olver JH, Ponsford JL, Curran CA. Outcome following traumatic brain injury: a comparison between 2 and 5 years after injury. *Brain Inj*. 1996; 10 (11): 841–8.
25. Mathias JL, Wheaton P. Changes in attention and information-processing speed following severe traumatic brain injury: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2007; 21 (2): 212–23.
26. Ponsford JL, Kinsella G. The use of rating scale of attentional behaviour. *Neuropsychological Rehabilitation*. 1991; 1 (4): 241–57.
27. Tromp E, Mulder T. Slowness of information processing after traumatic head injury. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1991; 13 (6): 821–30.
28. Malhotra P, Coulthard EJ, Husain M. Role of right posterior parietal cortex in maintaining attention to spatial locations over time. *Brain*. 2009; 132 (3): 645–60.
29. Rueckert L, Grafman J. Sustained attention deficits in patients with right frontal lesions. *Neuropsychologia*. 1996; 34 (10): 953–63.
30. Stuss DT, Stethem LL, Hugenholtz H, et al. Reaction time after head injury: fatigue, divided and focused attention, and consistency of performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52 (6): 742–8.
31. Whyte J, Polansky M, Fleming M, et al. Sustained arousal and attention after traumatic brain injury. *Neuropsychologia*. 1995; 33 (7): 797–813.
32. Raz A. Anatomy of attentional network. *Anat Rec B New Anat*. 2004; 281 (1): 21–36.
33. Heinze HJ, Münte TF, Gobiet W, et al. Parallel and serial visual search after closed head injury: electrophysiological evidence for perceptual dysfunctions. *Neuropsychologia*. 1992; 30 (6): 495–514.
34. Ponsford J, Kinsella G. Attentional deficits following closed-head injury. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1992; 14 (5): 822–38.
35. Schmitter-Edgecombe M, Kibby MK. Visual selective attention after severe closed head injury. *J Int Neuropsychol Soc*. 1998; 4 (2): 144–59.
36. Whyte J, Polansky M, Cavallucci C, et al. Inattentive behavior after traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc*. 1996; 2 (4): 274–81.
37. Park NW, Moscovitch M, Robertson IH. Divided attention impairments after traumatic brain injury. *Neuropsychologia*. 1999; 37 (10): 1119–33.
38. Zoccolotti P, Matano A, Deloche G, et al. Patterns of attentional impairment following closed head injury: a collaborative European study. *Cortex*. 2000; 36 (1): 93–107.
39. Memory. In: *Dorland's illustrated medical dictionary*. 31st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2007. p. 1148.
40. Baddeley AD. The psychology of memory. In: Baddeley AD, Kopelman M, Wilson B, eds. *The essential handbook of memory disorders for clinicians*. West Sussex: Wiley; 2004. p. 1–14.
41. Zola-Morgan S, Squire LR. Neuroanatomy of memory. *Annu Rev Neurosci*. 1993; 16: 547–63.
42. Van Strien NM, Cappaert NLM, Witter MP. The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10 (4): 272–82.

43. Levin HS, O'Donnell VM, Grossman RG. The galveston orientation and amnesia test. A practical scale to assess cognition after head injury. *J Nerv Ment Dis.* 1979; 167 (11): 675–84.
44. Goldstein FC, Levin HS. Post-traumatic and atrophy amnesia following closed head injury. In: Baddeley AD, Wilson BA, Watts FN, eds. *Handbook of memory disorders.* Chichester: John Wiley and sons; 1995. p. 187–209.
45. Symonds CP, Russel WR. Accidental head injuries. *Lancet.* 1943; 1: 7–10.
46. Lezak MD. Recovery of memory and learning functions following traumatic brain injury. *Cortex.* 1979; 15 (1): 63–72.
47. Corkin S. Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: clinical course and experimental findings in H.M. *Seminars in neurology.* 1984; 4 (3): 249–59.
48. Butters N, Cermak LS. *Alcoholic Korsakoff's syndrome: an information processing approach to amnesia.* New York: Academic Press; 1980.
49. Talland GA. *Dearanged memory.* New York: Academic Press; 1965.
50. Palacios EM, Sala-Llonch R, Junque C, et al. Long-term declarative memory deficits in diffuse TBI: correlations with cortical thickness, white matter integrity and hippocampal volume. *Cortex.* 2013; 49 (3): 646–57.
51. Levin HS, Hanten G. Posttraumatic amnesia and residual memory deficit after closed head injury. In: Baddeley AD, Kopelman MD, Wilson BA, eds. *The essential handbook of memory disorders for clinicians.* West Sussex: Wiley; 2004. p. 37–68.
52. Bigler E. Neuroimaging correlates of functional outcome. In: Zadler ND, Katz DI, Zafonte RD, eds. *Brain injury medicine: principles and practice.* New York: Demos Medical Publishing; 2007. p. 225–46.
53. Simons JS, Spiers HJ. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci.* 2003; 4 (8): 637–48.
54. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, et al. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage.* 2002; 17 (3): 1394–402.
55. Cabeza R, Dolcos F, Graham R, et al. Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. *Neuroimage.* 2002; 16 (2): 317–30.
56. Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain.* 2001; 124 (5): 849–81.
57. Nyberg L, Forkstam C, Petersson KM, et al. Brain imaging of human memory systems: between-systems similarities and within-system differences. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2002; 13 (2): 281–92.
58. Schacter DL, Wagner AD, Buckner RL. Memory systems of 1999. In: Tulving E, Craik FIM, eds. *The Oxford handbook of memory.* Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 627–43.
59. Wagner AD. Cognitive control and episodic memory: contributions from prefrontal cortex. In: Squire LR Schacter DL, eds. *Neuropsychology of memory.* New York: Guilford Press; 2002. p. 174–92.
60. Curtiss G, Vanderploeg RD, Spencer J, et al. Patterns of verbal learning and memory in traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc.* 2001; 7 (5): 574–85.
61. Vakil E. The effect of moderate to severe traumatic brain injury (TBI) on different aspects of memory: a selective review. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2005; 27 (8): 977–1021.
62. Doyon J, Ungerleider LG. Functional anatomy of motor skill learning. In: Squire LR Schacter DL, eds. *Neuropsychology of memory.* New York: Guilford Press; 2002. p. 225–38.
63. Knowlton BJ. The role of basal ganglia in learning and memory. In: Squire LR Schacter DL, eds. *Neuropsychology of memory.* New York: Guilford Press; 2002. p. 143–53.
64. Kennedy MRT, Yorkston KM. Accuracy of metamemory after traumatic brain injury: predictions during verbal learning. *J Speech Lang Hear Res.* 2000; 43 (5): 1072–86.
65. Baddeley AD, Hitch GJ. Working memory. In: Bower GA, ed. *The psychology of learning and motivation.* New York: Academic Press; 1974. p. 47–89.
66. D'Esposito M, Postle BR. The neural basis of working memory storage, rehearsal, and control processes: Evidence from patient and functional magnetic resonance imaging studies. In: Squire LR Schacter DL, eds. *Neuropsychology of memory.* New York: Guilford Press; 2002. p. 215–24.
67. Tanel D, Anderson SW, Benton A. Development of concept of executive function and its relationship to the frontal lobes. In: Boller F, Grafman J, eds. *Handbook of neuropsychology.* Vol. 9. Amsterdam: Elsevier; 1994. p. 125–48.
68. Stuss DT, Levine B. Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annu Rev Psychol.* 2002; 53: 401–33.
69. Collette F, Hogge M, Salmon E, et al. Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience.* 2006; 139 (1): 209–21.

70. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000; 81 (12): 1596–615.
71. Kennedy MR, Coelho C, Turkstra L, et al. Intervention for executive functions after traumatic brain injury: a systematic review, meta-analysis and clinical recommendations. *Neuropsychol Rehabil.* 2008; 18 (3): 257–99.
72. Levine B, Kovacevic N, Nica EI, et al. The Toronto traumatic brain injury study: injury severity and quantified MRI. *Neurology.* 2008; 70 (10): 771–8.
73. Kolb B, Whitshaw IQ. *Fundamentals of human neuropsychology.* 5th ed. New York: Worth/Freeman; 2003.
74. Levin HS, Culhane KA, Mendelsohn D, et al. Cognition in relation to magnetic resonance imaging in head-injured children and adolescents. *Arch Neurol.* 1993; 50 (9): 897–905.
75. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychology.* 2004; 18 (4): 621–8.
76. Cicerone K, Levin H, Malec J, et al. Cognitive rehabilitation interventions for executive function: moving from bench to bedside in patients with traumatic brain injury. *J Cogn Neurosci.* 2006; 18 (7): 1212–22.
77. Burgess PW, Gilbert SJ, Dumontheil I. Function and localization within rostral prefrontal cortex (area 10). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2007; 362 (1481): 887–99.
78. Stuss DT, Alexander MP. Frontal lobe syndrome. In: Squire I, ed. *Encyclopedia of neuroscience.* New York: Elsevier Science; 2009. p. 375–81.
79. Levin HS, Chapman SB. Aphasia after traumatic brain injury. In: Sarno MT, ed. *Acquired aphasia.* San Diego: Academic Press; 1998. p. 481–529.
80. Richardson JTE. *Clinical and neuropsychological aspects of closed head injury.* East Sussex: Psychological Press; 2000.
81. Levin HS, Grossman RG, Sarwar M, et al. Linguistic recovery after closed head injury. *Brain Lang.* 1981; 12: 360–74.
82. Coelho CA. Cognitive-communication deficits following traumatic brain injury. In: Zador ND, Katz DI, Zafonte RD, eds. *Brain injury medicine: principles and practice.* New York: Demos Medical Publishing; 2007. p. 895–910.
83. Sainson C, Barat M, Agueret M. Communication disorders and executive function impairment after severe traumatic brain injury: an exploratory study using the GALI (a grid for linguistic analysis of free conversational interchange). *Ann Phys Rehabil Med.* 2014; 57 (9–10): 664–83.
84. McDonald S. Assessing communication disturbances after traumatic brain injury: a cognitive-pragmatic approach. *Psychol Interact.* 2001; (13–14): 47–75.
85. Champagne-Lavau M, Stip E, Joannette Y. Cognitive determinants of pragmatic deficits in right brain damaged and schizophrenic individuals: a comparative study. *Brain Cogn.* 2005; 57 (3): 278.
86. Personality. In: Dorland's illustrated medical dictionary. 31st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2007. p. 1441.
87. Lezak MD. Living with the characterologically altered brain injured patient. *J Clin Psychiatry.* 1978; 39 (7): 592–8.
88. Lezak MD. The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol.* 1982; 17 (1–4): 281–97.
89. Price JL. Connections of orbital cortex. In: Zald DH, Rauch SL, eds. *The orbitofrontal cortex.* Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 39–56.
90. Beer JS. The importance of emotion-social cognition interactions for social functioning: insights from the orbitofrontal cortex. In: Harmon-Jones E, Winkelman P, eds. *Social neuroscience.* New York: Guilford; 2007. p. 15–30.
91. Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain.* 2000; 123 (11): 2189–202.
92. Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, et al. Impaired »affective theory of mind« is associated with right ventromedial prefrontal damage. *Cogn Behav Neurol.* 2005; 18 (1): 55–67.
93. Bornhofen C, McDonald S. Emotion perception deficits following traumatic brain injury: a review of the evidence and rationale for intervention. *J Int Neuropsychol Soc.* 2008; 14 (4): 511–25.
94. Rosenberg H, McDonald S, Dethier M, et al. Facial emotion recognition deficits following moderate-severe traumatic brain injury (TBI): re-examining the valence effect and the role of emotion intensity. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014; 20 (10): 994–1003.
95. Rosenberg H, Dethier M, Kessels RP, et al. Emotion perception after moderate-severe traumatic brain injury: the valence effect and the role of working memory, processing speed, and nonverbal reasoning. *Neuropsychology.* 2015; 29 (4): 509–21.
96. Palermo R, Coltheart M. Photographs of facial expression: accuracy, response times, and ratings of intensity. *Behav Res Methods Instrum Comput.* 2004; 36 (4): 634–8.
97. Gentry LR, Godersky JC, Thompson B. MR imaging of head trauma: review of the distribution and radiopathologic features of traumatic lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 1988; 150 (3): 663–72.

98. Gratan L, Eslinger P. Higher cognition and social behaviour: changes in cognitive flexibility and empathy after cerebral lesions. *Neuropsychology*. 1989; 3 (3): 175–85.
99. Wells R, Dywan J, Dumas J. Life satisfaction and distress in family caregivers as related to specific behavioural changes after traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2005; 19 (13): 1105–15.
100. Nummenmaa L, Hirvonen J, Parkkola R, et al. Is emotional contagion special? An fMRI study on neural systems for affective and cognitive empathy. *Neuroimage*. 2008; 43 (3): 571–80.
101. Williams C1, Wood RL. Alexithymia and emotional empathy following traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010; 32 (3): 259–67.
102. Wood RL, Williams C. Inability to empathize following traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008; 14 (2): 289–96.
103. de Sousa A, McDonald S, Rushby J, et al. Why don't you feel how I feel? Insight into the absence of empathy after severe traumatic brain injury. *Neuropsychologia*. 2010; 48 (12): 3585–95.
104. Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*. 2004; 55 (1): 11–29.
105. Rao V, Rosenberg P, Bertrand M, et al. Aggression after traumatic brain injury: prevalence & correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009; 21 (4): 420–9.
106. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed, text revision. Washington (District of Columbia): American Psychiatric Association; 2000.
107. Halgren E. Emotional neurophysiology of the amygdala within the context of human cognition. In: Aggleton JP, ed. *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory and mental dysfunction*. New York: Wiley-Liss; 1992. p. 191–228.
108. Tonkonogy JM. Violence and temporal lobe lesion: head CT and MRI data. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991; 3 (2): 189–96.
109. Garyfallos G, Manos N, Adamopoulou A. Psychopathology and personality characteristics of epileptic patients: epilepsy, psychopathology and personality. *Acta Psychiatr Scand*. 1988; 78 (1): 87–95.
110. Heinrichs RW. Frontal cerebral lesions and violent incidents in chronic neuropsychiatric patients. *Biol Psychiatry*. 1989; 25 (2): 174–8.
111. Brower MC, Price BH. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71 (6): 720–6.
112. Pietrini P, Guazzelli M, Basso G, et al. Neural correlates of imaginal aggressive behavior assessed by positron emission tomography in healthy subjects. *Am J Psychiatry*. 2000; 157 (11): 1772–81.
113. Lishman WA. The psychiatric sequelae of head injury: a review. *Psychol Med*. 1973; 3 (3): 304–18.
114. Grafman J, Schwab K, Warden D, et al. Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology*. 1996; 46 (5): 1231–8.
115. Fedoroff JP1, Starkstein SE, Forrester AW, et al. Depression in patients with acute traumatic brain injury. *Am J Psychiatry*. 1992; 149 (7): 918–23.
116. Jorge RE, Robinson RG, Moser D, et al. Major depression following traumatic brain injury. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61 (1): 42–50.
117. Raine A, Lencz T, Bihle S, et al. Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57 (2): 119–27.
118. Raine A, Lencz T, Yaralian P, et al. Prefrontal structural and functional deficits in schizotypal personality disorder. *Schizophr Bull*. 2002; 28 (3): 501–13.
119. Wilde EA, Bigler ED, Gandhi PV, et al. Alcohol abuse and traumatic brain injury: quantitative magnetic resonance imaging and neuropsychological outcome. *J Neurotrauma*. 2004; 21 (2): 137–47.
120. Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, et al. Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (1): 99–108.
121. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999; 156 (5): 675–82.
122. Drevets WC, Videen TO, Price JL, et al. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*. 1992; 12 (9): 3628–41.
123. Drevets WC. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 877: 614–37.
124. Dougherty DD, Rauch SL, Deckersbach T, et al. Ventromedial prefrontal cortex and amygdala dysfunction during an anger induction positron emission tomography study in patients with major depressive disorder with anger attacks. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61 (8): 795–804.

Mojca Tuta¹, Katarina Šurlan Popovič²

Tuberkuloza osrednjega živčnega sistema – radiološki pogled

Central Nervous System Tuberculosis – An Imaging-focused Review

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: tuberkuloza, osrednji živčni sistem, radiologija

Tuberkuloza osrednjega živčnega sistema je redka oblika zunajpljučne tuberkuloze. Najpogostejše jo povzroča bakterija *Mycobacterium tuberculosis*. Zaradi neznatne klinične slike tuberkuloze osrednjega živčnega sistema in zahtevnega mikrobiološkega dokazovanja povzročitelja imata MRI in CT pomembno vlogo pri zgodnjem odkrivanju bolezni, kar posledično pripomore k boljšemu izhodu zdravljenja. Že s CT glave lahko najdemo veliko sprememb, značilnih za tuberkulozo osrednjega živčnega sistema. Za radiološko metodo izbora velja MRI, saj ima večjo specifičnost in občutljivost. Tuberkulozni meningitis je najpogostejša klinična oblika tuberkuloze osrednjega živčnega sistema. Tuberkuloza osrednjega živčnega sistema se radiološko kaže v različnih oblikah, razdelimo jo lahko na znotrajlobanjsko in tuberkulozo hrbteničnega kanala. Najpogostejši podtipi znotrajlobanjske tuberkuloze so tuberkulozni meningitis, znotrajlobanjski tuberkulom, tuberkulozni možganski absces, lokalni tuberkulozni cerebritis in tuberkulozna encefalopatija. Najpogostejši podtipi tuberkuloze hrbteničnega kanala pa so spinalni tuberkulozni meningitis, tuberkulozni mielitis in tuberkulom spinalnega kanala. Tuberkuloza osrednjega živčnega sistema pogosto oponaša tumorje, infekcijske in neinfekcijske bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: tuberculosis, central nervous system, radiology

Central nervous system tuberculosis is a rare form of extrapulmonary tuberculosis. It is most often caused by the *Mycobacterium tuberculosis* bacteria. Because of non-specific clinical features and difficulties of microbiological diagnosis, MRI and CT play an important role in the early detection of the disease and consequently improve treatment outcome. A cranial CT scan shows many changes that are typical for central nervous system tuberculosis, but higher specificity and sensitivity make MRI the modality of choice in evaluating central nervous system tuberculosis. Tuberculous meningitis is the most common form of central nervous tuberculosis. Various radiological types of central nervous system tuberculosis have been described. Central nervous system tuberculosis can be divided into two types: intracranial tuberculosis and intraspinal tuberculosis. The most common

¹ Mojca Tuta, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; mojca.tuta@gmail.com

² Izr. prof. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

subtypes of intracranial tuberculosis are tuberculous meningitis, intracranial tuberculoma, intracranial tuberculous abscesses, focal tuberculous cerebritis, and tuberculous encephalopathy. The most common subtypes of intraspinal tuberculosis are spinal tuberculous meningitis, tuberculous myelitis and intraspinal tuberculoma. Central nervous system tuberculosis can often mimic neoplasms, as well as other infectious and noninfectious diseases.

UVOD

Tuberkuloza (TB) je pomembna javnozdravstvena težava, predvsem zaradi porasta števila odpornih bakterij, naraščanja okuženih s HIV in oseb s pomanjkljivim imunskim odzivom (1). Svetovna zdravstvena organizacija je ocenila, da je bilo v letu 2015 na svetu 10,4 milijonov ljudi, diagnosticiranih s TB. 60 % vseh novih primerov je bilo v šestih državah: Indiji, Indoneziji, Kitajski, Nigeriji, Pakistanu in Južnoafriški republiki (2). Tuberkuloza osrednjega živčnega sistema (TB OŽS) je redka oblika zunajpljučne TB. Predstavlja 1 % vseh oblik TB in približno 5–10 % primerov vseh oblik zunajpljučne TB (3). Bolniki z okužbo HIV imajo bistveno večjo verjetnost za pojav TB OŽS v primerjavi s splošno populacijo (2). Zgodnja diagnoza in zdravljenje TB OŽS pripomore k boljšemu izhodu zdravljenja, zato so neinvazivne diagnostične metode, kot sta CT in MRI, v rutinski klinični uporabi za odkrivanje TB OŽS. MRI ima večjo občutljivost in specifičnost kot CT (4). TB OŽS se radiološko kaže v različnih oblikah in pogosto oponaša druge infekcijske in neinfekcijske bolezni, ki predstavljajo radiološko diferencialno diagnozo.

Diagnoza TB je lahko klinična, radiološka, bakteriološka ali molekularna. Klinična slika TB OŽS je pogosto neznačilna, mikrobiološko dokazovanje povzročitelja pa zahtevno, zato imajo radiološke preiskave ključno vlogo pri diagnozi TB OŽS. Prav tako so radiološke metode ključne pri odkrivanju zgodnjih nevroloških zapletov, ki jih ima več

kot polovica bolnikov, ki so preboleli TB OŽS (5).

V nadaljevanju so opisane različne oblike TB OŽS, ki so pomembne z radiološkega vidika. To so: znotrajlobanjska TB z različnimi podtipi in TB hrbteničnega kanala z različnimi podtipi.

PATOGENEZA ZNOTRAJLOBANJSKE TUBERKULOZE OSREDNJEGA ŽIVČNEGA SISTEMA

Najpogostejši povzročitelj TB OŽS je *Mycobacterium tuberculosis*. Po kapljicni okužbi se mikobakterija hematogeno razširi v tkiva, bogata s kisikom. Bakterije se naselijo predvsem v bogato prekrvljena področja možganske skorje, bele možganovine tik pod skorjo in/ali v možganske ovojnice. V obdobju bakteriemije se razvijejo majhne TB spremembe, ki jih po patologu Arnoldu Richu imenujemo tudi Richeva žarišča. Richeva žarišča se lahko nahajajo v možganskih ovojnicah, pod ependimom, v možganih ali v hrbtenjači in so lahko dlje časa asimptomatska. Ko se začnejo večati ali se razpočijo, se razvijejo različne oblike TB OŽS (6–8). Rast ali razpok sprememb sta izražena predvsem v primeru pomanjkljivega imunskega odziva gostitelja in v prisotnosti velikega žarišča povzročiteljev ter virulentnih dejavnikov (8). Od vseh okuženih s TB jih le manjši delež (5–15 %) razvije TB okužbo (2).

Redko pride do neposrednega razsoja TB v OŽS preko TB otitisa ali osteitisa kalvarije (8).

PODTIPI ZNOTRAJLOBANJSKE TUBERKULOZE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Tuberkulozni meningitis

TB-meningitis je najpogostejša oblika TB OŽS. TB-meningitis nastane z razpokom majhnih TB sprememb v subarahnoidni prostor ali ventrikularni sistem. Poleg tega so opisani še trije načini: neposreden prenos TB-okužbe iz priležnih kosti (npr. mastoiditis), sekundarno z razpokom enega od številnih tuberklov miliarne TB ali z razpokom tuberkuloma v žilo, ki vodi v subarahnoidni prostor (6, 8, 9).

Zapleti TB-meningitisa so obstruktivni hidrocefalus, angiitis in prizadetost živcev. Med njimi je hidrocefalus najpogostejši zaplet TB-meningitisa. Posledica razpoka majhnih TB sprememb je gost TB-eksudat, ki obda arterije in možganske živce, kar ovira pretok likvorja in lahko vodi v hidrocefalus, ki je najpogostejše komunikanten (7, 9, 10). TB-eksudat se pretežno nahaja v bazilarnih področjih, medtem ko Richeva žarišča posnemajo razporeditev žilja. Domneva se, da položaj TB-eksudata sledi normalnemu pretoku likvorja (6, 7). Možganovina ob TB-eksudatu je lahko edematозна. Nekomunikantni tip hidrocefalusa je redek, lahko nastane ob oviranem pretoku likvorja zaradi granulomatoznega endomitisa ali zaradi lokalnega pritiska sprememb, kot sta tuberkulom ali TB-absces (11). Angiitis prizadene predvsem arterije Willisovega kroga, vertebrobasilarni sistem in perforantne arterije srednje možganske arterije. Svetlina arterij se lahko zapre zaradi reaktivne namnožitve endotelija in tako povzroči manjše infarkte področne možganovine (4, 7). TB-meningitis lahko povzroči trombozo duralnega sinusa in posledično hemoragični infarkt. Zaradi ishemije, zoženega žilja ali prisotnosti eksudata ob živcih je v 17,4–70 % primerov klinično prizadeta funkcija možganskih živcev. Najpogostejše so prizadeti II, III, IV in VII možganski živec (1).

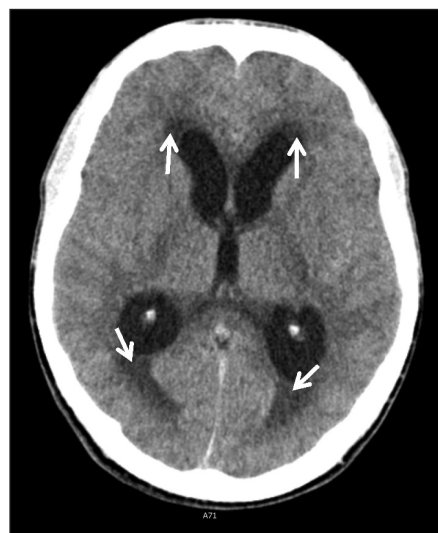
TB-meningitis lahko poteka subakutno ali kronično in ima neznatno klinično sliko. Najpogostejše se pojavlja s klinično sliko povišane telesne temperature, glavobola, zožene zavesti in/ali meningealnimi znaki (10).

Radiološke značilnosti tuberkuloznega meningitisa

Patognomoničnih radioloških sprememb pri TB-meningitisu ni. Najpogostejša triada radioloških značilnosti TB-meningitisa je (9):

- povišanje intenzivnosti signala možganskih ovojnic v bazalnem področju po dajanju kontrastnega sredstva,
- hidrocefalus (slika 1) in
- infarkti v supratentorialni možganovini ter v področju možganskega debla.

Že s CT lahko najdemo veliko sprememb, značilnih za TB-meningitis, vendar MRI še vedno velja za radiološko metodo izbora. Prednost MRI je v prikazu infarktov, prizadetosti žilja ter prizadetosti možganskih ovojnic v področju bazalnih cistern (4).



Slika 1. S CT možganov v transverzalni ravnini brez kontrastnega sredstva sta vidna široka stranska ventrikla z izrazitimi periventikularnimi lucencami (bele puščice), ki so posledica naraščajočega hidrocefalusa.

S CT brez jodnega kontrastnega sredstva zaradi oviranega pretoka likvorja opazimo širše bazalne cisterne in izo- ali hiperdenzen TB-eksudat. Po dovajanju jodnega kontrastnega sredstva TB-eksudat in možganske ovojnice v področju bazalnih cistern postanejo hiperdenzni v primerjavi z okoliško možganovino in likvorjem (9, 11). Vnete možganske ovojnice in bazalne cisterne na posnetku s CT oblikujejo vzorec pajčevine (11).

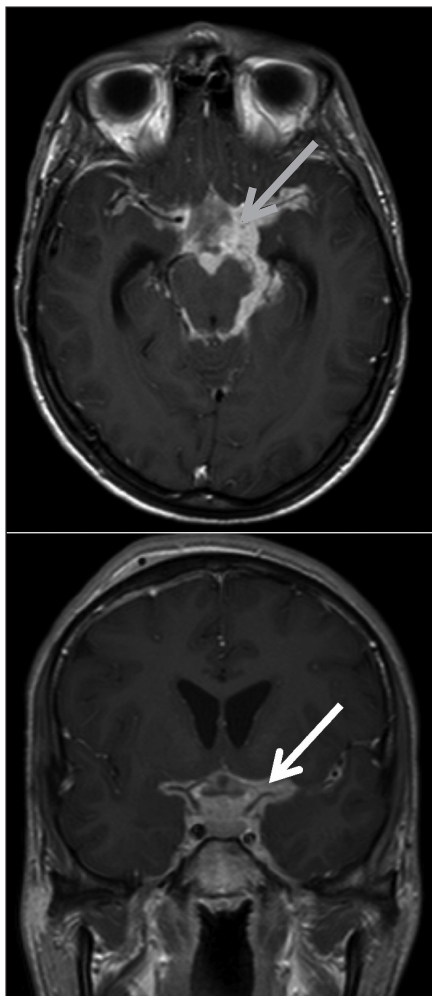
MRI v zgodnji fazi TB-okužbe ne pokaže bolezenskih sprememb (9). Z vztrajanjem TB-okužbe opazimo širši subarahnoidni prostor in skrajšanje T1- in T2-relaksacijskega časa likvorja. Po dodatku gadolinijevega kontrastnega sredstva (Gd KS) pa pri višjem odstotku MRI kot CT opazimo okrepljen signal možganskih ovojnic v področju bazalnih cistern in silvične fisure (slika 2). T2 in FLAIR (angl. *fluid inversion recovery*) sekvenci dobro prikažeta hidrocefalus, ki se kaže kot razširjenost stranskih ventriklov in zvišan signal okoliške bele možganovine, ki je posledica intersticijskega edema (slika 3) (3, 9).

Raziskave so pokazale, da s CT pri 41 % primerov prikažemo ishemične infarkte v področju bazalnih ganglijev in kapsule interne, najpogosteje v povirju lentikulostriatnih in talamoperforantnih arterij (1). V primerjavi s CT, ki ishemične infarkte prikaže šele nekaj ur po nastanku, z difuzijsko poudarjeno sekvenco MRI (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) opazimo ishemične infarkte že takoj po ishemičnem dogodku (11).

Prizadetost možganskih živcev prikažemo le z MRI. Uporabljamo T2-poudarjeno sekvenco z debelino reza manj kot 1 mm, s katero prikažemo potek zadebeljenega živca prek možganskih cistern. Po dodatku Gd KS v prizadetem možganskem živcu vidimo ojačitev signala (1).

Radiološka diferencialna diagnoza tuberkuloznega meningitisa

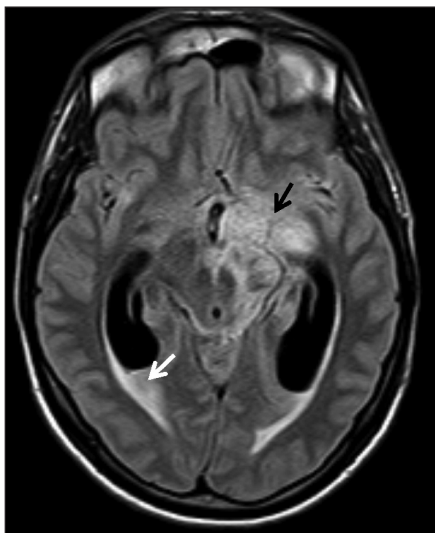
Prizadetost možganskih ovojnic v področju bazalnih cistern je nespecifičen znak TB-me-



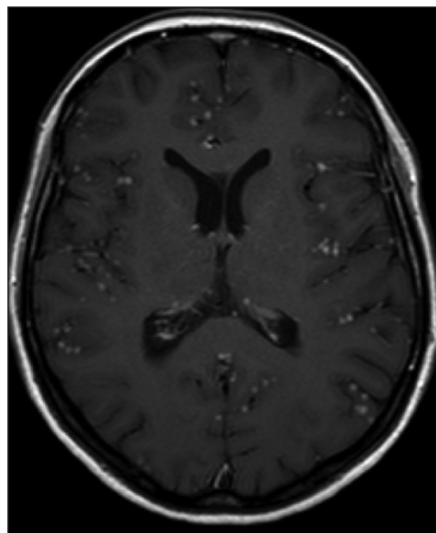
Slika 2. Na T1-poudarjeni sekvenci z gadolinijevim kontrastnim sredstvom MRI možganov v transverzalni ravnini (siva puščica) in koronarni ravnini (bela puščica) so vidne zadebeljene možganske ovojnice v področju bazalnih cistern, ki imajo izrazito ojačitev signala po dovajanju gadolinijevega kontrastnega sredstva.

ningitisa, ki posledično vključuje široko radiološko diferencialno diagnozo, kot so maligna obolenja, druga nespecifična vnetja in okužbe.

Cai in sodelavci so opisali prvi primer primarnega limfoma celic pomagalk in naravnih celic ubijalk v področju možganskih ovojnic, ki je bil sprva zdravljen kot TB-me-



Slika 3. Na FLAIR (angl. *fluid inversion recovery*) sekvenci MRI-posnetka možganov v transverzalni ravnini sta vidna široka temporalna rogora stranskih ventriklov s periventrikularnimi lucencami (bela puščica). V področju anteriorne komisure in cerebralnega pedunkla levo je zvišan signal možganovine, ki je posledica tuberkuloznega meningitisa (črna puščica).



Slika 4. Na T1-poudarjeni sekvenci z gadolinijevim kontrastnim sredstvom MRI možganov v transverzalni ravnini so supratentorialno vidne številne žariščaste zadebelitve možganskih ovojníc, ki imajo zvišanje signala po dovajanju gadolinijevega kontrastnega sredstva in so značilne za nevro-sarkoidozo.

ningitis. V raziskavi je MRI z Gd KS pokazala odebeljene možganske ovojnice v bližini kavernoznega sinusa ter hrbtenjače in odebeljen slušni živec (12). Demir in sodelavci pa so v svoji raziskavi pri nizkomalignem gliomu z MRI z Gd KS opazovali difuzno zvišanje signala možganskih ovojníc v področju bazalnih cistem, komunikantni hidrocefalus in razširjene možganske ventrikle. Podobne spremembe v področju bazalnih cistem so zasledili tudi pri primarnih nizkomalignih tumorjih hrbtenjače, možganov in pri metastazah (13).

Radiološko TB-meningitis med okužbami posnemata kokcidiomikoza in kriptokokoza, od neinfekcijskih bolezni pa revmatoidni artritis in sarkoidoza (9). Za nevro-sarkoidozo so značilne žariščaste spremembe možganskih ovojníc z zvišanjem signala po dodatku Gd KS v področju možganskega debla, malih možganov in prsnega ter vratnega dela hrbtenjače (slika 4) (14).

Parenhimska tuberkuloza

Znotrajlobanjski tuberkulom

Tuberkulom je majhna TB-sprememba, ki se razpoči v subarahnoidni prostor in je najpogostejša oblika parenhimske TB (1). Običajno je solitaren, redko je prisoten hkrati s TB-meningitisom (7).

Znotrajlobanjski tuberkulomi pri otrocih ležijo infratentorialno, pri odraslih pa supratentorialno, predvsem v čelnem in temenskem režnju. Zaradi hematogenega razsoja se tuberkulomi nahajajo predvsem na kortikomedularnem stiku, saj se arteriole zožijo na mestu, kjer oskrbujejo skorjo na prehodu v belo možganovino (15).

Klinični znaki supratentorialnega tuberkuloma so posledica zvišanega znotrajlobanjskega tlaka in se kažejo kot glavobol, žariščni ali generalizirani krči in edem papile. Za infratentorialen tuberkulom je značilna simptomatika prizadetosti možganskega debla, malih možganov in paraliza možganskih živcev (8).

Radiološke značilnosti znotrajlobanjskega tuberkuloma

Radiološke značilnosti tuberkuloma so odvisne od tega, ali je sprememba nekazeozna, kazeozna s čvrstim jedrom ali kazeozna z utekočinjenim jedrom. Stopnja okoliškega edema možganovine je obratno sorazmerna s starostjo tuberkuloma (7, 9).

Na posnetku s CT se nekazeozni granulom pokaže kot hipo- ali izodenzna sprememba, ki se po dodatku kontrastnega sredstva homogeno obarva. Na posnetku T1-poudarjene sekvence MRI je hipointeziven s homogeno zvišanim signalom po dodatku Gd KS. Pri T2-poudarjeni sekvenci je v celoti hiperintenziven.

Kazeozni granulom s čvrstim jedrom se pri CT s kontrastom osrednje heterogeno obarva. Na T1- in T2- poudarjeni sekvenci ima mešan signal z robnim zvišanjem signala po dodatku Gd KS.

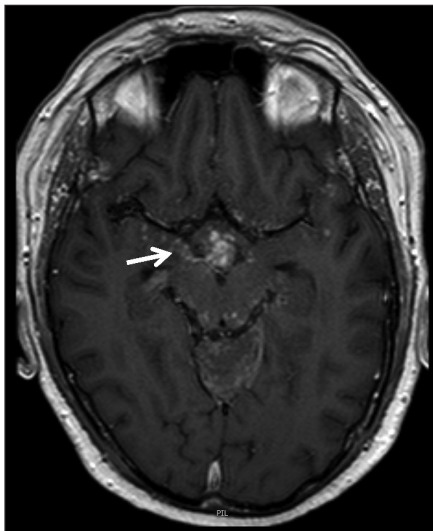
Kazeozni granulom z utekočinjenim jedrom je na posnetku s CT hipodenzen, pri T1-poudarjeni sekvenci MRI pa hipointenziven z robnim zvišanjem signala po dodatku Gd KS (9).

Pri oslABLjenem imunskem sistemu je pogosta miliarna TB, ki se lahko pojavlja v povezavi s TB-meningitisom. Za miliarno TB je značilen pojav številnih, manj kot 2 mm velikih granulomov, ki so lahko klinično nemi (11). Granulomi so pri slikanju s T2-poudarjeno sekvenco hiperintenzivni z zvišanjem signala po dodatku Gd KS (9).

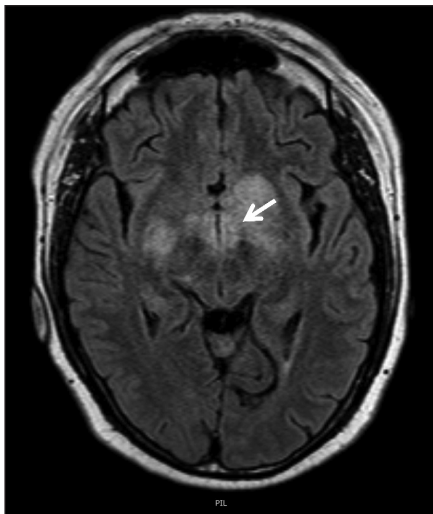
Radiološka diferencialna diagnoza znotrajlobanjskega tuberkuloma

Nevrocisticerkoza je pomembna radiološka diferencialna diagnoza tuberkuloma (3). Radiološko je težko ločevati med cisticerkoznim granulomom in tuberkulomom. Od drugih okužb, ki še lahko oponašajo tuberkulom, so opisane glivične okužbe in toksoplazmoza (9).

Od neinfekcijskih bolezni je kot možen oponašalec tuberkuloma opisana nevrolška oblika Behçetove bolezni, ki ima tu-



Slika 5. Pri T1-poudarjeni sekvenci z gadolinijevim kontrastnim sredstvom MRI možganov v transverzalni ravnini je vidno neenakomerno zvišanje signala (bela puščica) v področju možganskih ovojnic bazalnih cistern, mezencefalona in vermisu, značilna za Behçetov meningitis.



Slika 6. Pri FLAIR (angl. *fluid inversion recovery*) sekvenci MRI možganov je viden zvišan signal možganovine v področju bazalnih jeder obojestransko in okrog tretjega ventrikla (bela puščica), ki po razporeditvi ustrezajo Behçetovi bolezni.

berkulomom podobne spremembe v področju bazalnih cistern in v sprednjem delu ponosa (slika 5, slika 6) (16).

Pri MRI imajo lahko videz tuberkulomov zasevki in primarni tumorji, kot so hemangioblastom, možganski tumorji in gliomatoza (9).

Tuberkulozni možganski absces

Tuberkulozni možganski absces (TMA) je redka oblika TB OŽS. Nastane lahko iz parenhimskega TB-granuloma ali s širjenjem TB-žarišč iz možganskih ovojníc. Značilna je enkapsulirana gnojna kolekcija, ki vsebuje več TB-bakterij kot tuberkulom in je brez značilnosti TB-granulomatozne reakcije ali kazeozne nekroze. TMA ima hitrejši klinični potek kot znotrajlobanjski tuberkulom, vendar počasnejšega od piogenega možganskega abscesa. Nastane v enem tednu do treh mesecev po okužbi. Klinično se kaže z vročino, glavobolom in žariščnimi nevrološkimi izpadi (7).

Radiološke značilnosti tuberkuloznega možganskega abscesa

TMA je na posnetkih CT hipodenzen s tanko steno, ki se obarva po kontrastnem sredstvu, in z okoliškim vazogenim edemom. Debela ali nepravilno oblikovana stena je značilna za TMA pri imunsko oslabilih bolnikih (1).

Pri MRI ima TMA značilen vzorec kopičenja kontrasta, podobno kot pri CT. Osrednji del ima značilno zvišan signal na T2-poudarjeni sekvenci, restrikcijo difuzije molekul vode in visok delež maščob na MR-spektroskopiji (11).

Radiološka diferencialna diagnoza tuberkuloznega možganskega abscesa

Radiološko je skoraj nemogoče ločevati med kazeoznim granulomom s popolnoma utekočinjenim jedrom, TMA, glivičnim in piogenim abscesom (9). TMA in piogeni absces lahko ločimo med seboj glede na presnovni vzorec MR-spektroskopije. Za

piogeni absces je značilna prisotnost aminokislin, acetata in sukcinata, medtem ko je za TMA značilen presežek maščob. Glivični možganski absces lahko ločimo od neglivičnega glede na kombinacijo radioloških značilnosti pri MRI, DWI in MR-spektroskopiji. Za glivični možganski absces je značilna nepravilno oblikovana okrogla sprememba s heterogenim signalom in poudarjenim robom pri T2-poudarjeni sekvenci MRI, jedro glivičnega abscesa pa je po dovajanju Gd KS in z omejitvijo difuzije molekul vode brez ojačitve signala (17).

Lokalni tuberkulozni cerebritis

Možganski absces se sprva pokaže kot lokalni cerebritis, ki se oblikuje v možganski absces. Lokalni TB-cerebritis je redek pojav, najdemo ga predvsem pri HIV-negativnih bolnikih. Pri CT in MRI ima izgled lokalno edematozne možganovine z nežnim, heterogenim kopičenjem kontrasta (1, 9).

Tuberkulozna encefalopatija

TB-encefalopatija se pojavlja predvsem pri otrocih in dojenčkih s pljučno obliko TB. Predstavlja imunsko posredovano perivaskularno demielinizacijo, ki je posledica preobčutljivostne reakcije po tipu 4 na beljakovino TB. Klinično se zgodaj v poteku bolezni pojavita zaspanost in koma, medtem ko so znaki prizadetosti možganskih ovojníc in žilja odsotni in se pojavijo naknadno. Na posnetkih s CT in MRI je viden izrazit edem možganovine, ki lahko prizadene tudi eno samo poloblo (9).

TUBERKULOZA HRBTENIČNEGA KANALA IN RAZLIČNI PODTIPI

TB-okuzba lahko prizadene katerokoli strukturo hrbtenice: vretenca, medvretenčne ploščice, hrbtenjačo in ovojnice hrbtenjače (3). Prizadetost struktur spinalnega kanala se kaže kot TB-meningitis, mielitis in hrbtenjačni tuberkulom.

Hrbtenjačni tuberkulozni meningitis

Hrbtenjačni TB-meningitis se pokaže s klinično sliko napredujoče TB-radikulomielopatije (9, 11). Patofiziološko TB-radikulomielopatija oz. hrbtenjačni TB-meningitis najpogosteje nastaneta s širjenjem TB-meningitisa. Najpogosteje je prizadeta prsna hrbtenica, sledita ji ledvena in vratna (9). Pri MRI lahko zaradi prisotnosti vnetnega eksudata najdemo lokuliran likvor, zraščanje subarahnoidnega prostora hrbtenjače, zabrisane živčne korenine v ledvenem delu in zabrisano mejo med likvorjem in hrbtenjačo v vratnem ter prsnem delu (11). Po dovažanju kontrasta se ovojnice hrbtenjače pokažejo kot vozličasta, odebeljena in linearna ojačitev signala. TB-arahnoiditis lahko posnema tumorske, granulomatozne, demielinizacijske in druge bolezni (9).

Siringomielija oz. cističen propad sive substance hrbtenjače je pozen zaplet spinalnega TB-meningitisa. Klinično se pokaže s spastično paraparezo s sfinkterskimi motnjami. Pojavi se lahko od 11 dni in vse do 30 let po diagnozi TB-meningitisa (18). Pri MRI je svetlina siringomielije izointenziven glede na likvor in brez zvišanja signala po dodatku Gd KS (9).

Tuberkulozni mielitis

TB-mielitis je posledica znotrajlobanjske TB in pogosteje prizadene vratni del hrbtenjače, klinično se najpogosteje pokaže s paraplegijo (11). MRI pokaže podobne spremembe kot pri TB-cerebritisu, in sicer difuzen edem hrbtenjače, za katerega je po dovajanju Gd KS značilna nehomogeno zvišanje signala (11, 19). Radiološka diferencialna

diagnoza vključuje udarnino in infarkt hrbtenjače, transverzni mielitis in demielinizacijske bolezni (11).

Tuberkulom spinalnega kanala

Tuberkulom v spinalnem kanalu najpogosteje leži ekstraduralno (64 %), redkeje intramedularno (8 %) in intraduralno ekstramedularno (1 %) (11).

Ekstraduralni tuberkulom običajno prizadene tudi vretenca (20). Intramedularni tuberkulom je na MRI-posnetkih vozličaste oblike, po dovajanju kontrasta opazimo robno zvišanje signala. Poleg tega je lahko pri MRI prisoten edem hrbtenjače s pridruženim siringomielijom ali arahnoiditisom (11). Intramedularni tuberkulom z MRI težko ločimo predvsem od tumorjev in drugih granulomatoznih vnetij (9).

Intraduralni ekstramedularni tuberkulom ima značilen videz zvišanja signala lokalno zadebeljene dure po dodatku Gd KS in posnema »*en-plaque*« meningiom (11).

ZAKLJUČEK

TB OŽS ima številne radiološke oblike, ki se kažejo kot meningitis, tuberkulomi, miliarni razsoj, cerebritis, absces in encefalopatija. Radiološka metoda izbora za prikaz teh sprememb je MRI s kontrastnim sredstvom. Radiološke oblike TB so podobne številnim drugim infekcijskim, neinfekcijskim in tumorskim obolenjem. Hitra postavitev pravilne diagnoze je torej kombinacija kliničnih in radioloških znakov in pomembno vpliva na izhod zdravljenja te lahko tudi smrtonosne bolezni.

LITERATURA

1. Sanei Taheri M, Karimi MA, Haghighatkah H, et al. Central nervous system tuberculosis: an imaging-focused review of a reemerging disease. *Radiol Res Pract.* 2015; 2015: 1–8.
2. WHO. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; c2016.
3. Gupta RK, Kumar S. Central nervous system tuberculosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2011; 21 (4): 795–814.
4. Torres C, Riascos R, Figueroa R, et al. Central nervous system tuberculosis. *Top Magn Reson Imaging.* 2014; 23 (3): 173–89.
5. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol.* 2005; 4 (3): 160–70.
6. Rich A, McCordock H. Pathogenesis of tubercular meningitis. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1933; 52: 5–13.
7. Rock RB, Olin M, Baker CA, et al. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21 (2): 243–61.
8. Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system. 1999; 75 (881): 133–40.
9. Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Parizel PM, et al. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings. *Eur Radiol.* 2003; 13 (8): 1876–90.
10. Mezcrow A, Thakur K, Vinnard C. Tuberculous meningitis in children and adults: new insights for an ancient foe. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017; 17 (11): 85.
11. Chaudhary V, Bano S, Garga UC. Central nervous system tuberculosis: an imaging perspective. *Can Assoc Radiol J.* 2017; 68 (2): 161–70.
12. Cai B, Hu J-J, Tang Q-X, et al. Primary meningeal NK/T cell lymphoma masquerading as tuberculous meningitis. *Neurol Sci.* 2014; 35 (9): 1467–9.
13. Demir HA, Varan A, Akyüz C, et al. Spinal low-grade neoplasm with leptomeningeal dissemination mimicking tuberculous meningitis in a child. *Childs Nerv Syst.* 2011; 27 (1): 187–92.
14. Scheibe F, Flick H, Wengert O, et al. Diagnostic pitfalls: a case of neurosarcoidosis mimicking tuberculous meningitis. *J Neurol.* 2012; 259 (8): 1736–9.
15. Gupta RK, Kohli A, Gaur V, et al. MRI of the brain in patients with miliary pulmonary tuberculosis without symptoms or signs of central nervous system involvement. *Neuroradiology.* 1997; 39 (10): 699–704.
16. Ural O, Genç E, Demir NA, et al. Neuro-Behçet's syndrome presenting with features mimicking acute tuberculous meningitis. *Int J Infect Dis.* 2009; 13 (4): e141–4.
17. Luthra G, Parihar A, Nath K, et al. Comparative evaluation of fungal, tubercular, and pyogenic brain abscesses with conventional and diffusion MR imaging and proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007; 28 (7): 1332–8.
18. Garg RK, Malhotra HS, Gupta R. Spinal cord involvement in tuberculous meningitis. *Spinal Cord.* 2015; 53 (9): 649–57.
19. Gupta R, Trivedi R, Saksena S. Magnetic resonance imaging in central nervous system tuberculosis. *Indian J Radiol Imaging.* 2009; 19 (4): 256.
20. Kumar S, Jain AK, Dhammi IK, et al. Treatment of intraspinal tuberculoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 460: 62–6.

Tina Šmid¹, Miha Skvarč²

Visceralna lišmanioza – endemična bolezen v Sredozemlju

Visceral Leishmaniasis – An Endemic Disease in the Mediterranean

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: visceralna lišmanioza, zoonoza, peščena muha, endemična bolezen, hemofagocitna limfohistiocitoza

Lišmaniozo povzročajo znotrajcelični zajedavci iz rodu *Leishmania*, ki se prenašajo s pikom okužene samice peščene muhe. Večinoma je za vzdrževanje življenjskega kroga zajedavca potreben živalski gostitelj, ki ga pri nas predstavljajo predvsem domači psi. Bolezen je endemična v deželah tropskega in subtropskega pasu ter v Sredozemlju in na jugu Evrope. Nekaj bolnikov je bilo obravnavanih tudi pri nas. Visceralna lišmanioza prizadene notranje organe in je brez pravočasnega zdravljenja življenje ogrožajoča bolezen. Klinično se izraža s povišano telesno temperaturo, pancitopenijo in hepatosplenomegalijo. Diagnozo postavimo z dokazom zajedavcev ali njihove DNA v vzorcih različnih tkiv ali s pomočjo seroloških preiskav krvi. Zdravilo izbora je liposomalni amfotericin B. Čedalje pogostejša potovanja ljudi in domačih psov na endemična območja ter pojav peščenih muh severno od teh predelov predstavlja tveganje za širjenje lišmanioze na področje Slovenije. Simptomi in znaki visceralne lišmanioze so nespecifični, zato je pomembno diferencialnodiagnostično pomisliti tudi na druge okužbe, opraviti primerne diagnostične teste in bolezen pravočasno usmerjeno zdraviti. Med zaplete lišmanioze spada tudi smrtno nevarna hemofagocitna limfohistiocitoza.

ABSTRACT

KEY WORDS: visceral leishmaniasis, zoonosis, sand fly, endemic disease, hemophagocytic lymphohistiocytosis

Leishmaniasis is a disease caused by intracellular parasites of the genus *Leishmania* and is transmitted by the bite of infected female sand flies. Animal hosts, in our area mostly domestic dogs, are usually necessary for the maintenance of the parasite's life cycle. The disease is endemic in the tropics and subtropics, as well as in the Mediterranean and in southern Europe. A couple of cases have been treated in our country. Visceral leishmaniasis affects several internal organs and is potentially life threatening without timely treatment. It clinically manifests as fever, pancytopenia and hepatosplenomegaly. Diagnosis is made by detecting the parasites or their DNA in different tissue specimens or by serological testing of the blood. Liposomal amphotericin B is the treatment of choice.

¹ Tina Šmid, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; smidtina@gmail.com

² Doc. dr. Miha Skvarč, dr. med., Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

Increased human and domestic dog travelling to endemic areas and occurrence of sand flies north of these areas represent a risk for leishmaniasis spreading to the territory of Slovenia. Symptoms and signs of visceral leishmaniasis are nonspecific, therefore it is important to consider this parasitic infection as a differential diagnosis, perform appropriate diagnostic tests and offer the patients specific treatment as soon as possible. A complication of leishmaniasis can be a life threatening hemophagocytic lymphohistiocytosis.

UVOD

Lišmanioza je zoonoza, ki jo povzročajo znotrajcelični zajedavci iz skupine lišmanij (*Leishmania* spp.). Pojavlja se v deželah tropskega in subtropskega pasu, v Sredozemlju in na jugu Evrope (1). Spada med t. i. zapostavljene tropske bolezni in je razširjena predvsem med revnim prebivalstvom manj razvitih držav (2, 3). Pri človeku poznamo tri glavne oblike bolezni – kožno, sluznično in visceralno lišmaniozo (VL) (4). V zadnjih letih je bilo nekaj bolnikov z lišmaniozo obravnavanih tudi v Sloveniji.

VEKTOR, REZERVOAR IN ŽIVLJENJSKI KROG ZAJEDAVCA

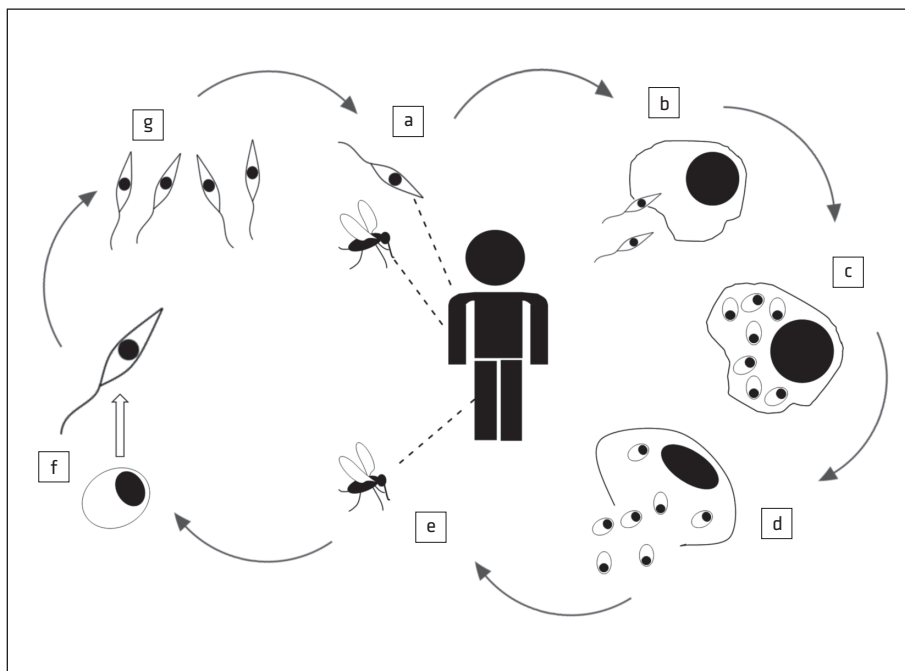
Okužbe pri ljudeh povzroča približno 21–30 vrst znotrajceličnih zajedavcev iz rodu *Leishmania* (2). Prenašajo se s pikom samice peščene muhe iz rodov *Phlebotomus* in *Lutzomya* (1). Muhe so trikrat manjše od komarjev, letajo neslišno in so najbolj dejavne zvečer in ponoči. Njihov pik je neboleč in ne srbi (1, 2). Za vzdrževanje življenjskega kroga zajedavca je običajno potreben živalski gostitelj, človek pa predstavlja naključnega gostitelja. Na vzhodni polobli so najpogostejši gostitelji domači in divji psi, glodavci, lisice, šakali ter volkovi, na zahodni polobli pa glodavci, lenivci, oposumi in mravljinčarji (1). Okužene živali predstavljajo naravni rezervoar zajedavca. Prenos s človeka na človeka brez vpletenosti vmesnega gostitelja poteka le v nekaterih delih sveta (5). Življenjski krog zajedavca predstavlja slika 1.

EPIDEMIOLOGIJA

Lišmanioza je razširjena v več kot 90 državah tropskega in subtropskega pasu (1, 2, 6). Na vzhodni polobli (t. i. stari svet) jo najdemo v nekaterih predelih Azije, na Bližnjem vzhodu, v Afriki in na jugu Evrope. Na zahodni polobli (t. i. novi svet) je razširjena v nekaterih predelih Mehike ter v Srednji in Južni Ameriki. Pogosteje se pojavlja v ruralnih območjih, a jo najdemo tudi na obrobjih nekaterih mest (2). Število novoodkritih primerov je ocenjeno na od 0,7–1,2 milijona na leto za kožno obliko in 0,2–0,4 milijona za VL. Več kot 90 % primerov se pojavlja v le šestih državah: v Indiji, Bangladešu, Sudanu, Južnem Sudanu, Braziliji in Etiopiji (7).

Lišmanioza v Evropi

Čeprav je lišmanioza še vedno pogosto obravnavana kot bolezen tropskih predelov, je že več desetletij endemična tudi v državah na jugu Evrope, kjer se vsako leto pojavi približno 700 novih primerov (3.950, če upoštevamo še Turčijo). Ti podatki so lahko zavajajoči, saj niso upoštevani primeri bolnikov, ki so se okužili na jugu Evrope in jim je bila bolezen diagnosticirana v drugih državah, mnogi primeri ostajajo neprijavljeni, poleg tega pa so pogoste tudi asimptomatske okužbe. Točno število okuženih ljudi brez simptomov ni znano, ocenjuje pa se, da za vsak klinični primer VL obstaja od 30 do 100 subkliničnih primerov (6). Države, v katerih obstaja avtohtoni prenos bolezni, so Portugalska, Španija, Francija, Italija,



Slika 1. Življenjski krog lišmanij. Muhe med hranjenjem s krvjo izločijo v človeško telo zajedavca v promastigotni obliki, ki je infektivna faza razvoja zajedavca (a). Promastigote nato fagocitirajo makrofagi in druge mononuklearne fagocitne celice (b), v katerih se ti pretvorijo v tkivno obliko zajedavca, imenovano amastigotna oblika (c). Amastigoti se razmnožujejo s preprosto delitvijo in okužijo še druge mononuklearne fagocitne celice (d). Muhe zaužijejo celice z zajedavci med sesanjem okužene krvi (e). V njihovem črevesju se amastigoti pretvorijo v promastigote (f), ki se tam namnožijo (g), migrirajo v rilček in se ob hranjenju s krvjo zopet prenesejo v naslednjega gostitelja (a).

Grčija, Malta, Ciper, Hrvaška, Albanija, Bolgarija in Turčija (8). Prevladujeta dve vrsti zajedavca, ki ju prenašajo različne vrste peščenih muh iz rodu *Phlebotomus*. *Leishmania infantum* povzroča VL in kožno lišmaniozo v sredozemski regiji. Rezervoar predstavljajo psi, zato gre za zoonozo. Druga vrsta je *Leishmania tropica*, se prenaša s človeka na človeka in povzroča kožno lišmaniozo, ki se sporadično pojavlja v Grčiji (5, 9). Pred kratkim so na Cipru poročali še o tretji vrsti zajedavca, *Leishmania donovani*, ki naj bi povzročala tako VL kot kožno obliko lišmanioze (9). Največ primerov pri ljudeh na jugu Evrope predstavlja zoonotična VL, ki je najbolj nevarna oblika bolezni in je smrtna, če je ne zdravimo (6).

KLINIČNA SLIKA, DIAGNOZA IN ZDRAVLJENJE VISCERALNE LIŠMANIOZE

Klinična slika

Okužba z lišmanijo je lahko prikrita in poteka brez simptomov in znakov, klinično pa se kaže kot visceralna, kožna ali sluznična oblika lišmanioze.

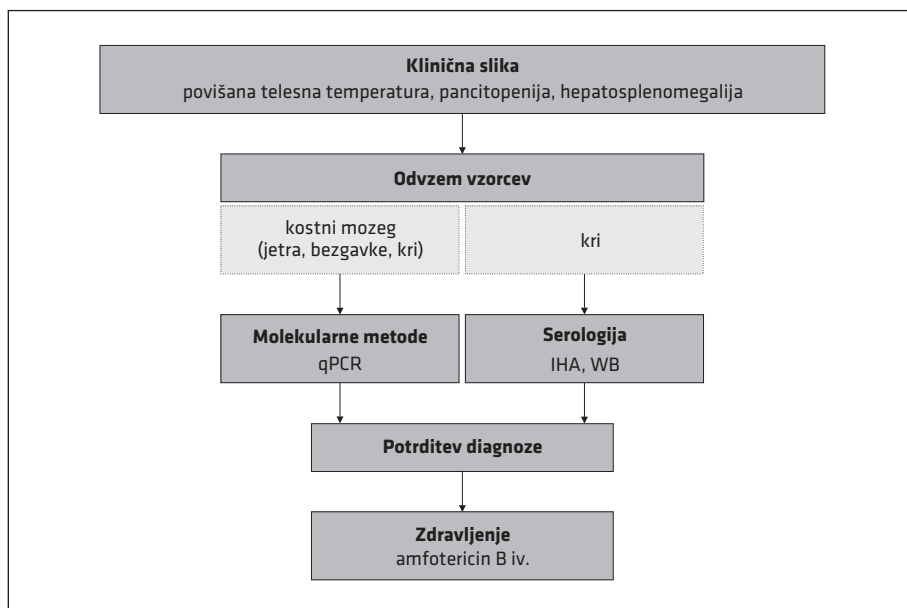
VL je možna življenje ogrožajoča bolezen, ki prizadene notranje organe, še posebej vranico, jetra in kostni mozeg. Običajno jo povzročata vrsti *L. donovani* in *L. infantum*, poteka pa lahko akutno, subakutno ali kronično (2). V primeru subakutnega poteka pride do napredujočega večanja obsega trebuha zaradi hepatosplenomegalije, ki jo spremljajo občasna vročina, oslabeledost ter izguba apetita in telesne teže. Taka klinična

slika je nespecifična in se lahko zamenja za limfom, infekcijsko mononukleozo, brucelezo, kronično malarijo ali hepatosplenično shistosomiozo. Akutno se bolezen kaže z nenadnim nastopom visoke vročine in mrzlice ter tako posnema malarijo ali akutno bakterijsko okužbo. Pri telesnem pregledu najdemo močno povečano vranico, ki je trda in neobčutljiva, tipamo pa lahko tudi povečana jetra (10). Včasih se, predvsem pri bolnikih indijskega porekla, pojavi hiperpigmentacija toplejših delov telesa, od koder izhaja izraz *kala-azar* – (črna mrzlica), – ki se uporablja kot sinonim za VL (11). Opazna je lahko tudi limfadenopatija. V laboratorijskih izvidih pogosto beležimo pancitopenijo (anemijo, levkopenijo in trombocitopenijo), visoko raven celokupnih beljakovin in nizko raven albuminov s hipergamaglobulinemijo (2). Ob hudi trombocitopeniji se na koži pojavijo krvavitve in petehije (1). Normocitna in normokromna anemija je posledica vdiranja zajedavca v kostni mozeg, krvavitve, hemodilucije ali hemolize. Inkubacijska doba običajno traja tri do šest mesecev in je odvisna od bolnikove starosti in imunskega statusa ter od vrste zajedavca (12). Pri imunokompromitiranih se lahko bolezen klinično izrazi šele nekaj let do desetletij po piku peščene muhe. Pri bolnikih, hkrati okuženih s HIV, se lahko bolezen kaže z bolj neznačilnimi simptomi in znaki, ki kažejo na prizadetost prebavil in drugih organskih sistemov (2).

Najpogostejša klinično izražena oblika je sicer kožna lišmanioza, za katero so značilne lezije kože. Te se običajno razvijejo v nekaj tednih ali mesecih po piku peščene muhe. Rane so največkrat neboleče (1, 2). Manj pogosta je sluznična oblika, ki je lahko posledica okužbe z nekaterimi vrstami zajedavcev, ki povzročajo kožno lišmaniozo v predelih Latinske Amerike. Zajedavci se namreč lahko s kože selijo na sluznico nosu, ust ali grla (2).

Diagnoza

Sum na VL postavimo na podlagi klinične slike in epidemiološke anamneze. Diagnostika poteka stopenjsko (slika 2). Za dokaz prisotnosti zajedavcev v tkivih je treba odvzeti tkivne vzorce za histopatološke preiskave, gojenje zajedavcev in molekularna testiranja. Najprimernejša metoda pridobivanja diagnostičnih vzorcev je aspiracija kostnega mozga, možni drugi viri pa so še jetra, povečane bezgavke ali polna kri. Priporoča se uporaba več različnih diagnostičnih metod, saj se tako poveča verjetnost dokaza zajedavca (2, 4). Na razmazih vzorcev, obarvanih po Giemsi, s pomočjo direktne svetlobne mikroskopije iščemo značilne amastigote. Material lahko tudi zasejemo na agar NNN (Novy, MacNeal, Nicolle), na katerem se po dveh do štirih tednih inkubacije pri 28 °C razvijejo zajedavci v promastigotni obliki (13). Gojenje zajedavca sicer poveča diagnostično občutljivost, vendar je metoda zaradi dolgotrajnosti postopka in visoke cene redko uporabljena. V primeru VL so nam lahko v pomoč specifični serološki testi, s katerimi ugotavljamo prisotnost specifičnega humoralnega odziva na zajedavca (14). Uporabljamo različne serološke preiskave, v Sloveniji uporabljamo indirektno hemaglutinacijo (IHA) in prenos po westernu (angl. *western blot*, WB). Občutljivost in specifičnost seroloških testov sta odvisni od vrste preiskave in uporabljenih antigenov ter od dejavnikov gostitelja. Visoka raven serumskih protiteles je prisotna tako pri asimptomatični kot pri aktivni VL, prisotna pa so lahko še več let po klinično uspešnem zdravljenju, zato z njimi ne moremo ločiti med aktivno in prebolelo okužbo. Pri imunokompromitiranih bolnikih so lahko protitelesa prisotna v zelo nizkih koncentracijah ali celo pod mejo zaznavnosti (4, 8). Najbolj občutljive so molekularne metode, kot je verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), s katerimi dokažemo prisotnost DNA zajedavca (4). V Sloveniji uporabljamo kvantitativno ve-



Slika 2. Diagnostična obravnava bolnika, pri katerem sumimo na visceralno lišmaniozo, na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. IHA – indirektna hemaglutinacija, qPCR – kvantitativna verižna reakcija s polimerazo (angl. *quantitative polymerase chain reaction*), WB – prenos po westernu (angl. *western blot*).

rižno reakcijo s polimerazo (angl. *quantitative polymerase chain reaction*, qPCR), ki je uporabna za spremljanje uspeha zdravljenja (14).

Kožno lišmaniozo diagnosticiramo s qPCR iz vzorca, odvzetega z dvignjenega roba lezije z aspiracijo ali biopsijo. Serološki testi so manj uporabni, saj ni nujno, da bolnik tvori dovolj protiteles, da bi jih s pomočjo seroloških metod dokazali (13).

Zdravljenje in preventiva

Zdravilo izbora za zdravljenje VL je intravenjski liposomalni amfotericin B, ki ga uporabljamo tudi v Sloveniji (15). Cepiva za preprečevanje lišmanioze trenutno ni (3). Svetovani so osebni zaščitni ukrepi in čim manjše izpostavljanje pikom peščenih muh (4).

Prognoza in zapleti

Nezdravljeni primeri težke VL so običajno smrtni neposredno zaradi bolezni ali pa posredno zaradi zapletov, ki se pojavijo kot posledica pancitopenije. Kot zapleti se lahko

med drugim pojavijo sekundarna bakterijska okužba, septikemija, krvavitev ali razpok vranice (2, 12). Zaradi lišmanioze letno umre več kot 50.000 ljudi, večje število smrtnih žrtev ima med zajedavskimi okužbami le še malarija (16). Ogroženi so predvsem bolniki z individualnimi dejavniki tveganja (9). Najdovzetnejši za razvoj napredujoče potekaajoče okužbe so podhranjeni otroci, pri katerih so lahko kasneje v poteku bolezni prisotni edemi kot posledica hipoalbuminemije, krvavitve zaradi trombocitopenije ali zastoj v rasti zaradi kronične okužbe (12). Prav tako so bolj ogroženi imunsko oslabljeni bolniki, kot so bolniki, okuženi s HIV, pri katerih se lišmanioza pogostejše klinično izrazi in ima težji potek ter slabši izid (12, 17). Včasih je vzrok smrti tudi neprijetna raba zdravil za VL (9). Nekateri bolniki razvijejo postkala-azarno kožno lišmaniozo, tj. sindrom, za katerega so značilne kožne lezije, ki se tipično najprej pojavijo na izbočenih delih obraza in se razvijejo

v različnih intervalih po zdravljenju VL ali med njim (2).

Visceralna lišmanioza in hemofagocitna limfohistiocitoza

Med zaplete okužbe z lišmanijo spada tudi hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH), znana tudi kot hemofagocitni sindrom. Gre za redek, a življenje ogrožajoč klinični sindrom, katerega značilnost je prekomeren vnetni odziv, ki je posledica nenadzorovane in neučinkovitega imunskega odgovora s prekomerno proizvodnjo vnetnih citokinov. Pride do nenadzorovane proliferacije celic makrofagnega sistema, ki fagocitirajo krvotvorne celice (hemofagocitoza). Klinično se stanje kaže s precej nespecifičnimi simptomi in znaki, najpogosteje s povišano telesno temperaturo, pancitopenijo in hepatosplenomegalijo. HLH delimo na primarne ali genetske ter na sekundarne ali reaktivne, med katere spadajo tudi okužbe z zajedavci, npr. tudi z *Leishmania* spp. (18). HLH lahko povzročita *L. donovani* in *L. infantum* (19). Klinične značilnosti VL in HLH se prekrivajo, zato je lahko diagnoza lišmanioze kot vzročnega dejavnika HLH težavna celo na območjih, ki so za lišmaniozo endemična. Posledično lahko VL ostane nediagnosticirana, HLH pa zdravljena kot primarna oblika. Imunosupresivno zdravljenje, ki ga uporabljamo za zdravljenje primarnih oblik, ima v primeru okužbe brez specifične protimikrobne terapije lahko katastrofalne posledice (20). Čeprav se HLH izjemno redko pojavi kot zaplet VL, moramo pri bolnikih z visoko telesno temperaturo, hepatosplenomegalijo in pancitopenijo diferencialno-diagnostično vedno pomisliti na sekundarno HLH tudi na območjih, ki za lišmaniozo niso endemična (20, 21).

STANJE V SLOVENIJI IN NA JADRANU

Prisotnost rezervoarja in vektorjev

Pri psih najbolj pogosta in raziskana je okužba z *L. infantum*, ki se lahko prenese

tudi na človeka (22). V obdobju 2004–2011 je bila v Evropi na podlagi vprašalnika o pasji lišmaniozi izvedena multinacionalna raziskava, v kateri je sodelovala tudi Slovenija (23). Primarni cilj te raziskave je bil pridobitev epidemiološke ocene lišmanioze pri psih v Sloveniji v letih 2005–2010. Zaradi dveh sosednjih izrazito endemičnih držav, Italije in Hrvaške, je bila skrb za pojav te bolezni tudi pri nas upravičena (22). Delež seropozitivnih na videz zdravih psov na območjih Hrvaške, kjer je pasja lišmanioza endemična, naj bi namreč znašal 42,85 %, v Italiji pa naj bi bila mediana seroprevalenca 17,7 % (24, 25). Kotnik in sodelavci so leta 2012 objavili rezultate omenjene raziskave, ki so pokazali, da vsaj do leta 2010 v Sloveniji ni bilo endemičnih primerov pasje lišmanioze. Izkazalo se je namreč, da so vsi okuženi psi v preteklosti potovali v endemična območja ali pa so bili v Slovenijo od tam uvoženi, večinoma iz Španije in Francije. Zaradi čedalje pogostejšega potovanja slovenskih psov v druge sredozemske države pa bi verjetnost uvoženih primerov lišmanioze lahko narasla. Zaradi globalnih podnebnih sprememb se tako kot v celotni Evropi tudi v Sloveniji povprečne temperature v zadnjem času dvigujejo. Visoke temperature omogočajo preživetje peščenih muh iz rodu *Phlebotomus*, ki so vektorji za *L. infantum*, kar vzbuja resno skrb za možnost širjenja lišmanioze. Ugotavlja se namreč prisotnost peščenih muh v območjih severno od endemičnih področij. Čeprav ima slovenska obala submediteransko podnebje, v večini države prevladuje celinsko in alpsko. Čeprav temperature teh podnebij niso ugodne za širjenje morebitnih vektorjev lišmanioze, so širjenje peščenih muh proti severu že ugotovili v sosednji Italiji (22). Nadzor nad širjenjem VL izvajajo na območju celinske severne Italije, ki se že obravnava kot fokalno endemično področje, kjer obstaja zmerno tveganje za prisotnost bolezni tudi pri človeku, čeprav manjše kot v sredozemski regiji (26).

V Sloveniji so o prvem endemičnem primeru pasje lišmanioze poročali januarja leta 2014, istega leta pa so pri nas našli tudi prvo vrsto peščene muhe (27). Med raziskavo na slovenskem in hrvaškem delu Istrskega polotoka je bilo že med letoma 2011 in 2013 prvič identificiranih pet vrst peščene muhe iz rodu *Phlebotomus*, med njimi tudi nekaj najpomembnejših vektorjev lišmanije. Vse samice peščene muhe so bile testirane za prisotnost zajedavcev, a so bili rezultati negativni (28). V letih 2013–2015 so zbirali peščene muhe tudi na področju obalne in kraške regije Slovenije in prav tako identificirali pet vrst teh muh. Čeprav je bilo poročano o samo enem avtohtonem primeru pasje lišmanioze, nedavni podatki kažejo, da število okuženih psov v Sloveniji narašča. To bi lahko zaradi hkratne dokazane prisotnosti vektorja v Sloveniji ter primerne podnebja v tej regiji vodilo do endemičnega širjenja bolezni (27).

Primeri bolnikov z lišmaniozo v Sloveniji

V zadnjih letih je bilo prijavljenih nekaj primerov bolnikov, ki so se z zajedavcem najverjetneje okužili med potovanjem po endemičnih območjih izven Slovenije. Dva otroka sta bila v Sloveniji zdravljeni zaradi VL v 90. letih prejšnjega stoletja, vendar nobeden od njiju ni bil slovenskega porekla. Sum na VL je bil postavljen pri moškem, ki je v Slovenijo prišel kot begunec iz Darfurja, saj je bilo serološko testiranje (WB) za lišmanijo pozitivno. Vendar pa je kasneje iz bioptata kostnega mozga porasla kolonija *Mycobacterium tuberculosis*, torej v tem primeru ni šlo za lišmaniozo. Leta 2015 sta bila obravnavana zakonca, ki sta potovala po Jordaniji. Simptomi so se pojavili nekaj mesecev po vrnitvi s potovanja. Pri obeh je bila s pomočjo PCR dokazana kožna lišmanioza, serološke preiskave pa niso bile izvedene. V letih 2016 in 2017 sta bila dokazana dva primera VL, ki sta bila prvotno obravnavana kot primera hemofagocitnega sin-

droma. Oktobra 2017 je bil zaradi povišane telesne temperature, pancitopenije in hepatosplenomegalije obravnavan 51-letni moški, pri katerem so serološke preiskave (WB) pokazale prisotnost protiteles imunoglobulina G proti *Leishmanii* spp., nato pa je bila izvedena še qPCR, ki je pokazala prisotnost DNA zajedavca samo v punktu kostnega mozga. Gospod se je z lišmanijo najverjetneje okužil poleti med počitniovanjem na Braču. Podoben primer je bil obravnavan tudi v začetku leta 2016. Šlo je za 55-letnega moškega, ki se je najverjetneje okužil v južni Dalmaciji in je bil prav tako obravnavan na Kliničnem oddelku za hematologijo, kot bi imel primarni hemofagocitni sindrom in je bil zdravljen z visokimi dozami kortikosteroidov. Kasneje, približno tri mesece po pojavu kliničnih težav, pa je bila lišmanioza dokazana v mikroskopskem preparatu kostnega mozga, barvanega po Giemsi, in s qPCR iz polne krvi. Razlog za tako pozno postavitve diagnoze je bilo jemanje kortikosteroidov, ki je povzročilo zavrtje imunskega sistema in razrast zajedavca v kostnem mozgu. Serologija v tem primeru ni podala jasnih rezultatov (IHA negativno, WB neopredeljivo). Nazadnje je bil primer lišmanioze prijavljen marca 2018. Šlo je za dečka, ki je poleti počitnikoval na hrvaški obali, severno od Zadra. Deček je imel dve leziji, eno na licu in sekundarno lezijo na ustnici, kar namiguje, da je šlo verjetno za zelo redek primer sluznično-kožne lišmanioze starega sveta. Z zajedavca so v vzorcih materiala, odvzetega iz lezij, najprej dokazali mikroskopsko, prisotnost DNA lišmanije pa je pokazala tudi qPCR. Kasneje je bilo izvedeno še serološko testiranje, ki je bilo pozitivno.

V Sloveniji je ob potrditvi diagnoze lišmanioze v mikrobiološkem laboratoriju to treba prijaviti Nacionalnemu inštitutu za javno zdravje (29). Svetovna zdravstvena organizacija priporoča, da se v vsaki državi, v kateri lišmanioza predstavlja javnozdravstveno težavo, razvije in uvede strategija in

akcijski načrt boja proti tej bolezni. Učinkovit sistem obveščanja in poročanja je ključnega pomena za vzpostavitev dobrega nadzora nad lišmaniozo (15). Preventivni ukrepi bi morali zajemati tudi redne veterinarske preglede vseh uvoženih psov in psov, ki so potovali izven države, nadzor nad vektorji, uporabo učinkovitih repelentov, zaščitne mreže na oknih in cepljenje psov proti lišmaniozi (27).

ZAKLJUČEK

Primere lišmanioze v Sloveniji predstavlja jo predvsem bolniki, ki so se z zajedavcem okužili med začasnim bivanjem na območju Jadrana. Za VL večinoma zbolijo otroci, vendar pa se lahko pojavlja tudi pri odrasli po-

pulaciji. Ker so simptomi in znaki te bolezni nespecifični in ker smo v zadnjih letih pri nas obravnavali nekaj primerov VL, je pomembno, da pri bolnikih s povišano telesno temperaturo, pancitopenijo, hepatosplenomegalijo in anamnezo gibanja v endemičnih področjih posumimo na VL in izvedemo ustrezno diagnostiko ter uvedemo specifično zdravljenje (slika 2). Ne smemo pozabiti, da lahko od okužbe do izražene klinične slike mine več mesecev ali celo let, na kar moramo biti pozorni pri je-manju epidemiološke anamneze. Pomemben je tudi nadzor nad vektorji zajedavca, peščenimi muhami, in nad rezervoarjem, ki ga predstavljajo okuženi psi.

LITERATURA

1. Kotar T, Voljčanšek G, Radšel A, et al. Izbrana poglavja iz tropske medicine. In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014. p. 486–503.
2. Leishmaniasis [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2018 [citirano 2018 Apr 5]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/>
3. Kumar R, Engwerda C. Vaccines to prevent leishmaniasis. Clin Transl Immunology. 2014; 3 (3): e13.
4. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Am J Trop Med Hyg. 2017; 96 (1): 24–45.
5. Ready PD. Leishmaniasis emergence in Europe. Euro Surveill. 2010; 15 (10): 19505.
6. Dujardin JC, Campino L, Canavate C, et al. Spread of vector-borne diseases and neglect of leishmaniasis, Europe. Emerg Infect Dis. 2008; 14 (7): 1013–8.
7. Alvar J, Velez ID, Bern C, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One. 2012; 7 (5): e35671.
8. Savoia D. Recent updates and perspectives on leishmaniasis. J Infect Dev Ctries. 2015; 9 (6): 588–96.
9. Gradoni L. Epidemiological surveillance of leishmaniasis in the European Union: operational and research challenges. Euro Surveill. 2013; 18 (30): 20539.
10. Southwick F. Leishmaniasis. In: Southwick F, eds. Infectious diseases: a clinical short course, 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p. 305–8.
11. Faleiro RJ, Kumar R, Hafner LM, et al. Immune regulation during chronic visceral leishmaniasis. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8 (7): e2914.
12. Stark CG. Leishmaniasis [internet]. New York: WebMD; c1994–2018 [citirano 2018 Dec 11]. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/220298-overview>
13. Logar J. Bičkarji krvi in tkiv. In: Logar J, ed. Parazitologija človeka. Radovljica: Didakta; 2010. p. 29–37.
14. Elmahallawy EK, Sampedro Martinez A, Rodriguez-Granger J, et al. Diagnosis of leishmaniasis. J Infect Dev Ctries. 2014; 8 (8): 961–72.
15. Ejov M, Dagne D. Strategic framework for leishmaniasis control in the WHO European Region 2014–2020 [internet]. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; c 2014 [citirano 2018 May 6]. Dosegljivo na: <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/strategic-framework-for-leishmaniasis-control-in-the-who-european-region-20142020-2014>
16. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? Nat Rev Microbiol. 2007; 5 (11): 873–82.
17. Jarvis JN, Lockwood DN. Clinical aspects of visceral leishmaniasis in HIV infection. Curr Opin Infect Dis. 2013; 26 (1): 1–9.
18. Zhang L, Zhou J, Sokol L. Hereditary and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Cancer Control. 2014; 21 (4): 301–12.
19. Cascio A, Pernice LM, Barberi G, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012; 16 (10): 1324–37.
20. Rajagopala S, Dutta U, Chandra KS, et al. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis—case report and systematic review. J Infect. 2008; 56 (5): 381–8.
21. Raina RK, Raina S, Sharma M. Visceral leishmaniasis-associated hemophagocytosis: a tale of two unexpected diagnoses from a nonendemic region. Trop Parasitol. 2017; 7 (1): 56–8.
22. Kotnik T, Ahačič K, Rostaher A, et al. Canine leishmaniosis (*Leishmania infantum*) in Slovenia: a questionnaire-based survey. Slov Vet Res. 2012; 49 (2): 103–12.
23. Bourdeau P, Saridomichelakis MN, Oliveira A, et al. Management of canine leishmaniosis in endemic SW European regions: a questionnaire-based multinational survey. Parasit Vectors. 2014; 7: 110.
24. Živičnjak T, Martinković F, Marinculić A, et al. A seroepidemiologic survey of canine visceral leishmaniosis among apparently healthy dogs in Croatia. Vet Parasitol. 2005; 131 (1–2): 35–43.
25. Franco AO, Davies CR, Mylne A, et al. Predicting the distribution of canine leishmaniasis in western Europe based on environmental variables. Parasitology. 2011; 138 (14): 1878–91.
26. Maroli M, Rossi L, Baldelli R, et al. The northward spread of leishmaniasis in Italy: evidence from retrospective and ongoing studies on the canine reservoir and phlebotomine vectors. Trop Med Int Health. 2008; 13 (2): 256–64.

27. Kotnik T, Ivovič V. Living on the edge: Border countries should have strict veterinary and health policy on leishmaniasis. In: Claborn D, ed. The epidemiology and ecology of leishmaniasis [internet]. London: InTechOpen; c2017 [citirano 2018 Apr 10]. Dosegljivo na: <https://mts.intechopen.com/books/the-epidemiology-and-ecology-of-leishmaniasis/living-on-the-edge-border-countries-should-have-strict-veterinary-and-health-policy-on-leishmaniasis>
28. Ivovič V, Kalan K, Zupan S, et al. Illegal waste sites as a potential micro foci of mediterranean leishmaniasis. *Parasit Vectors*. 2014; 7 Suppl 1: 019.
29. Pravilnik o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje. Uradni list RS št. 16/1999.

Prispelo 26. 5. 2018

Nina Sodja¹, Danica Rotar Pavlič²

Obravnava bolnika z vrtoglavico v družinski medicini – sistematični pregled literature

Vertigo Patient Treatment in Family Medicine – Systematic Literature Review

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vrtoglavica, omotica, družinska medicina, družinski zdravnik

IZHODIŠČA. Vrtoglavica je zelo pogost simptom pri bolnikih v družinski medicini. Družinski zdravnik s pomočjo anamneze in kliničnega pregleda določi ali gre za periferni ali centralni tip vrtoglavice. Večino bolnikov družinski zdravnik obravnava samostojno. Repozicijski manevri za zdravljenje benigne paroksizmalne položajne vrtoglavice so varni in učinkoviti, a jih družinski zdravniki redko uporabljajo. **METODE.** Sistematični pregled literature s pomočjo spletnih baz podatkov PubMed in Cochrane. V skladu z vključitvenimi in izključitvenimi merili smo izbrali pet člankov in jih kvalitativno analizirali. **REZULTATI.** Simptom vrtoglavice ni statistično značilno povezan z omejitvami v vsakodnevem življenju, depresijo ali zmanjšano kakovostjo življenja. Izvajanje vestibularne rehabilitacije bistveno pripomore k izboljšanju težav z vrtoglavico. Največja omejitev za družinske zdravnike pri obravnavi bolnikov z benigno paroksizmalno položajno vrtoglavico je nepoznavanje izvedbe repozicijskih manevrov. **ZAKLJUČKI.** Obravnava nekaterih oblik vrtoglavice je v družinski medicini lahko enako uspešna kot na sekundarnem nivoju, potrebna pa bodo izobraževanja, usmerjena v izvajanje postopkov zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: vertigo, dizziness, family medicine, family medicine doctor

BACKGROUND. Vertigo is a very common symptom in family medicine. Doctors determine the type of vertigo – peripheral or central – by using clinical interviews and tests. Most patients are treated only by the family medicine doctor. The reposition manoeuvres for the treatment of benign paroxysmal positional vertigo are known to be safe and efficient, but are rarely used by family medicine doctors. **METHODS.** Systematic literature review was conducted through a key words search in the PubMed and Cochrane databases. Through inclusion and exclusion criteria, we identified five research papers and performed a qualitative analysis. **RESULTS.** There was no statistical significance in the correlations between vertigo and life quality indicators, such as handicap and depression. Vestibular rehabilitation significantly improves the condition and helps maintain

¹ Nina Sodja, dr. med., Zdravstveni dom Logatec, Notranjska cesta 2, 1370 Logatec; nina.sodja@gmail.com

² Prim. izr. prof. dr. Danica Rotar Pavlič, dr. med., Galenia, ambulantna diagnostika in zdravljenje, d. o. o., Nova pot 5, 1351 Brezovica; Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

symptoms under control. The biggest challenge for family medicine doctors is to obtain sufficient knowledge in order to perform reposition manoeuvres. CONCLUSIONS. Vertigo treatment could be as efficient in primary care as it already is on the secondary level. Further education is needed on how to perform treatment procedures.

IZHODIŠČA

Omotica in vrtoglavica sta zelo pogosta simptoma z letno prevalenco 22,9 % in incidenco prvega pojava simptoma 3,1 % (1). V medicini je vrtoglavica izraz za določen simptom, ki opisuje lažni občutek vrtenja ali rotacije kljub odsotnosti dejanskega gibanja. Je del skupine simptomov omotice, ki jih bolniki pri podajanju anamneze pogosto medsebojno zamenjujejo (2). Poleg vrtoglavice v skupino simptomov omotice spadata še presinkopa in občutek neravnotežja ter nestabilnosti pri hoji (2, 3).

Vzroke nastanka vrtoglavice delimo na periferne in centralne, ločevanje med njimi pa je izrednega pomena za nadaljnjo obravnavo bolnika (4). Periferno vrtoglavico lahko povzročijo Menierova bolezen, labirintitis ali vestibularni nevritis, najpogostejše pa gre za benigno paroksizmalno položajno vrtoglavico (BPPV) (2). Centralni vzroki vrtoglavice so redkejši, a v nekaterih primerih smrtni, zato bolnik potrebuje napotitev na specialistično nevrološko obravnavo (4). Med centralne vzroke vrtoglavice spadajo možganska kap in prehodni ishemični napad (angl. *transient ischemic attack*, TIA), multipla skleroza, migrena in tumorji v cerebelopontinem kotu (2).

Pri obravnavi bolnika z vrtoglavico in oceni tipa vrtoglavice si poleg natančne anamneze pomagamo s kliničnimi testi. Ob splošnem in nevrološkem pregledu natančno ocenimo nistagmus, očesno motoriko, sposobnost gladkega sledenja, teste ravnotežja ter t. i. *head shaking test*) in *head impulse test*) (5).

Družinski zdravnik je za večino prvi in pogosto tudi edini specialist, s katerim se bolnik posvetuje o težavah z vrtoglavi-

co (6). V akutni fazi bolezni bolnika zdravimo simptomatsko z antiemetiki, beta-histinom in počitkom. Pri BPPV lahko bolnikove težave rešimo z repozicijskimi manevri, kot so Epleyev maneuver, repozicija po Semontu in Lampertov maneuver, prav tako svetujemo Brandt-Daroffove vaje (7). Čeprav je izvajanje Epleyevskega manevra varno in učinkovito, raziskave kažejo, da ga družinski in urgentni zdravniki le redko uporabljajo pri obravnavi bolnika z BPPV (8, 9).

Namen prispevka je opredeliti značilnosti bolnikov z vrtoglavico ter dvome in težave, s katerimi se srečujejo družinski zdravniki pri obravnavi bolnika z vrtoglavico. Cilj članka je narediti sistematični pregled raziskav, objavljenih v zadnjih desetih letih, na temo obravnave bolnika z vrtoglavico v ambulantni družinske medicine.

METODE

Sistematično smo pregledali literaturo o obravnavi bolnikov z vrtoglavico v ambulantni družinske medicine.

Viri podatkov

Iskanje raziskav, povezanih z vrtoglavico, smo izvedli 26. 3. 2018 preko baze podatkov PubMed. Opravili smo iskanje z zahtevo: (»vertigo« [MeSH Terms] OR »vertigo« [All Fields]) AND ((»family practice« [MeSH Terms] OR »family« [All Fields] AND »practice« [All Fields]) OR »family practice« [All Fields] OR »family« [All Fields] AND »medicine« [All Fields]) OR »family medicine« [All Fields] OR »general practice« [MeSH Terms] OR »general« [All Fields] AND »practice« [All Fields]) OR »general practice« [All Fields])) (10).

27. 3. 2018 smo izvedli še iskanje preko baze podatkov Cochrane z iskalnim nizom »vertigo, family medicine« in »vertigo, general practice« (11).

Metode izbora člankov

Pri izbiri ustreznih člankov smo uporabili stopenjska merila. Rezultate iskanja smo v prvem koraku skrčili z uporabo filtrov. Uporabljena filtra sta bila objava v zadnjih desetih letih in angleški jezik. Izbrane članke smo nato sistematično pregledali. Pri tem smo uporabili naslednje vključitveno merilo: originalna raziskava, ki je obravnavala družinske zdravnike in bolnike z vrtoglavico. Izključitveno merilo je bila obravnava otrok in obravnava bolnikov z vrtoglavico v bolnišničnem okolju. Izključili smo sistematične pregledne članke, predstavitev kliničnih primerov, protokole raziskav, kolumne in mnenja oz. komentarje. Z opisanim sistematičnim pregledom smo izbrali pet člankov, ki so ustrezali vsem merilom (12–16).

Analiza izbranih dokumentov

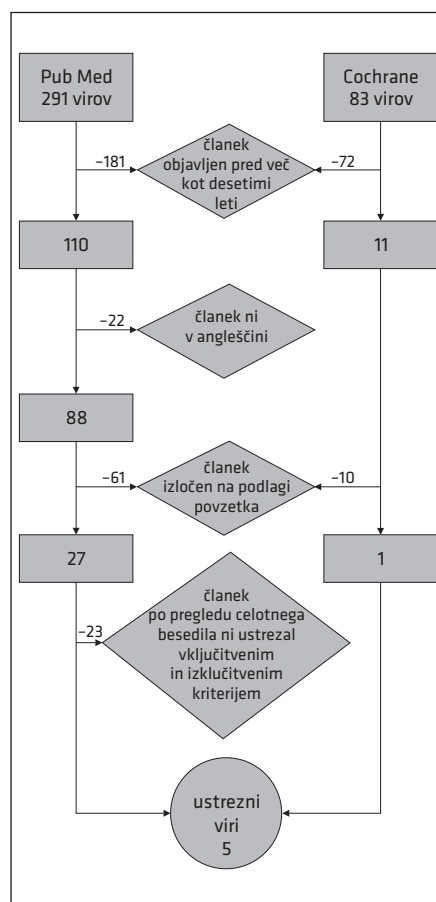
Za raziskave, ki smo jih po izbirnem postopku želeli vključiti v sistematični pregled literature, smo pridobili dokument s celotnim besedilom članka in izvedli kvalitativno analizo. Ponovno smo ocenili ujemanje z vključitvenimi in izključitvenimi merili. Članke smo opredelili glede na raziskovalno zasnovo ter napravili pregled raziskovanih vzorcev, ciljev in rezultatov raziskav. Zaradi majhnega števila vključenih raziskav se za njihovo medsebojno primerjanje po faktorju vpliva (angl. *impact factor*) nismo odločili.

REZULTATI

Potek izbire dokumentov

Tri izvedena iskanja preko spletne baze podatkov PubMed in Cochrane so v prvem krogu (brez upoštevanja filtrov iskanja) privedla do 374 virov literature. Po izvedbi izbirnega postopka, pri katerem smo upoštevali izključitvena in vključitvena merila, nam je za analizo polnega besedila ostalo

28 člankov, in sicer 27 iz izvedenega iskanja v spletni bazi podatkov PubMed in en članek iz spletne baze Cochrane (10, 11). Dva izmed člankov nista imela dostopnega celotnega besedila, izmed ostalih pa smo izbrali pet člankov, ki so ustrezali vsem merilom. Postopek izbora člankov je predstavljen na sliki 1.



Slika 1. Prikaz postopka izbire dokumentov za vključitev v sistematični pregled literature.

Opis glavnih značilnosti raziskav

Tabela 1 prikazuje značilnosti izbranih člankov za sistematični pregled literature. Članki so v preglednici razporejeni glede na leto objave. Pri raziskavah, pri katerih obdobje

Tabela 1. Glavne značilnosti raziskav, vključenih v sistematični pregled literature o obravnavi bolnika z vrtoglavico v družinski medicini (12–16).

Avtor, leto objave	Szcepanek in sodelavci, 2011	Yardley in sodelavci, 2012	Wojtczak in sodelavci, 2017	van Vuyl in sodelavci, 2017	Stephan in sodelavci, 2018
Država, obdobje opazovanja	Nemčija	Anglija, oktober 2008–januar 2011	Poljska, julij–september 2010	Nizozemska, oktober–november 2012	Nemčija
Zasnova raziskave	prospektivna opazovalna raziskava	intervencijska raziskava	epidemiološka raziskava	presečna raziskava	kvalitativna raziskava
Vzorec	66 udeležencev v 21 ambulantah družinske medicine	35 ambulant družinske medicine, 337 bolnikov, starejših od 18 let, s kronično vestibularno vrtoglavico, ki jo poslabša gibanje glave	4.799 prebivalcev območja Bytów	družinski zdravniki, 1.169 povabljenih, 426 odzivov (36,4 %)	12 družinskih zdravnikov
Cilj	• spremljanje simptomov, subjektivnih omejitev in potreb starejših bolnikov (> 65 let) z vrtoglavico • določiti napovedne dejavnike za kronično vrtoglavico • analiza primarnih diagnoz družinskih zdravnikov, njihove napitve in ponovni pregled diagnoz šest mesecev	• določiti klinično in stroškovno učinkovitost vestibularne rehabilitacije s pomočjo priročnika in telefonsko podporo ter s pomočjo priročnika brez telefonske podpore v primerjavi z rutinsko obravnavo na primarnem nivoju	• določiti prevalenco in incidenco vrtoglavice v splošni populaciji v območju Bytów na Poljskem • opisati klinične značilnosti	• oceniti, kako pogosto družinski zdravniki izvajajo repozicijske manevre in vestibularno rehabilitacijo • opredeliti vzroke za neizvajanje omenjenih postopkov	• ugotoviti, kakšni so izzivi in ovire za družinske zdravnike pri obravnavi bolnikov z vrtoglavico
Rezultati	• omejitve zaradi vrtoglavice, depresija in kakovost življenja niso bili statistično značilno povezani • opazovanja niso poslabšali na nadaljnjo obravnavo • je bilo napotenih 47,8 % bolnikov	• po 12 tednih v skupini s priročnikom in telefonsko podporo ni bilo statistično pomembnih razlik glede na rutinsko oskrbo ($p = 0.064$) • po enem letu sta obe intervencijski skupini poročali o znatnem izboljšanju glede na skupino z rutinsko oskrbo (priročnik in telefonska podpora $p = 0.014$, samo priročnik $p = 0.010$) • obe intervenciji sta bili stroškovno visoko učinkoviti	• prevalenca vrtoglavice v raziskovanem območju je 16,4 % • pogostejše se pojavlja pri kroničnih bolnikih, starejših in ženskah	• približno polovica družinskih zdravnikov izvaja repozicijske manevre in le slabih 7 % vestibularno rehabilitacijo • najpomembnejši razlog za neizvajanje postopkov je neznanje	• največji izziv je diagnostika, za razvoj smernic je treba v proces njihovega nastajanja vključiti družinske zdravnike • smernice naj bodo jasne in preproste za uporabo pri delu na primarnem nivoju

opazovanja v članku ni bilo natančno opredeljeno, navajamo le državo, kjer se je raziskava izvajala.

Rezultati analize vsebine dokumentov

Med izbranimi raziskavami so bile štiri zasnovane kvantitativno in ena kvalitativno. Vse kvantitativne raziskave so za zbiranje podatkov uporabile vprašalnike, v eni raziskavi je bil vprašalnik opazovanim osebam posredovan preko interneta (12). Sczapane in sodelavci so poleg vprašalnika izvedli tudi zbiranje podatkov s pomočjo intervjuja (15). Stephan in sodelavci so za pridobitev podatkov uporabili polstrukturirane intervjuje, ki so potekali v ambulantah ali preko telefona (16).

Tri raziskave so opazovale bolnike z vrtoglavico. Pri tem je Sczapane in sodelavce zanimalo sledenje bolnikom v obdobju enega leta, Yardley in sodelavci pa so spremljali izvajanje vestibularne rehabilitacije in stroškovno učinkovitost intervencije. Wojtczak in sodelavci so se osredotočili na epidemiologijo vrtoglavice (12–14).

Dve raziskavi sta opazovali družinske zdravnike. Pri obeh so se raziskovalci osredotočili na odkrivanje dilem in omejitev, s katerimi se družinski zdravniki srečujejo pri obravnavi bolnikov z vrtoglavico (15, 16).

RAZPRAVA

Razprava o rezultatih sistematičnega pregleda literature

S sistematičnim pregledom literature smo izbrali pet izvirnih raziskovalnih člankov, ki so ustrezali vsem vključitvenim merilom (12–16). Uporabili smo bazi podatkov PubMed in Cochrane, ker so raziskavo na podlagi baz podatkov Medline in Embase leta 2015 opravili Bösner in sodelavci (6). Začetno iskanje je privedlo do skupno 374 virov literature. Vpeljali smo iskalne filtre. Odločili smo se za izbor člankov, objavljenih v zadnjih desetih letih, ker smo želeli

izvesti sistematični pregled literature najnovejših raziskav. Zaradi omejitve pri razumevanju tujih jezikov, smo izločili članke, objavljene v ostalih tujih jezikih (tistih, ki niso v angleškem jeziku). V končnem izboru so štiri članki izvirali iz iskanja preko spletne baze podatkov PubMed (12, 14–16). En članek pa smo pridobili preko spletne baze podatkov Cochrane (13).

Bolnike z vrtoglavico so opazovale tri raziskave (12–14). Opazovani izidi so bili ocena prevalence in incidence vrtoglavice, učinkovitost vestibularne rehabilitacije in sledenje pojavljanja vrtoglavice v obdobju enega leta, zato raziskav ni mogoče medsebojno primerjati.

Wojtczak in sodelavci so v raziskavo vključili 25,2 % prebivalcev v opazovani regiji, izbrani vzorec je bil reprezentativen za splošno populacijo. Prevalenco vrtoglavice so ocenili na 16,4 %, kar je nekoliko nižje od nekaterih starejših raziskav, pri katerih je ocena prevalence znašala 20–30 % (14, 17–19). Vrtoglavica je v 76,2 % prisotna pri osebah ženskega spola (14). Da se vrtoglavica pogosteje pojavlja pri ženskah, so zaključili tudi v drugih epidemioloških raziskavah, a je bila ocenjena razlika med spoloma manjša; znašala je 52 % oz. 69 % (18, 20). Wojtczak in sodelavci to razlagajo z vplivom povezovanja vrtoglavice z migreno in vplivom hormonskih dejavnikov. Vrtoglavica se je statistično značilno ($p < 0,05$) pogosteje pojavljala pri osebah, starejših od 50 let, in pri osebah s kroničnimi boleznimi, kot so arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, hipotiroidizem, depresija in srčne aritmije (14). Tudi Maarsingh in sodelavci so poročali o povezavi med vrtoglavico ter boleznimi srca in žilja, ki so bili spremljajoči dejavnik tveganja pri 57 % bolnikov z vrtoglavico (21). Poleg tega so v tej raziskavi pri 62 % bolnikov z vrtoglavico zabeležili več kot en spremljajoči dejavnik tveganja. Wojtczak in sodelavci so ugotovili, da je 41,1 % bolnikov poročalo o vrtoglavici in 38,5 % o presinkopi. Primerjava

tipov vrtoglavice in omotice je težavna zaradi jezikovnih razlik pri opisu in prevajanju pojmov, v angleški literaturi v povezavi z vrtoglavico zasledimo različne pojme (npr. *dizziness*, *vertigo*, *lightheadedness*, *presyncope*, *disequilibrium*) (14).

Sczapanek in sodelavci so se osredotočili na spremljanje simptoma vrtoglavice v enem letu pri starejših bolnikih. Povprečna starost opazovanih oseb je bila 76,19 let (12). Bolniki z vrtoglavico so imeli ob začetku raziskave težave pri izvajanju dnevnih dejavnosti ($p = 0,004$), vrtoglavica pa jih je splošno ovirala ($p = 0,001$). Ocena kakovosti življenja in depresije nista bili statistično značilno povezani s pojavom vrtoglavice. V času opazovanja bolnikov po enem in šestih mesecih so bile vse opazovane spremenljivke statistično neznatne. Nekatere starejše raziskave so prav tako pokazale povezavo vrtoglavice z oviranostjo bolnika in znižano kakovostjo življenja (12, 22).

Yardley in sodelavci so izvedli intervencijsko raziskavo z izvajanjem vestibularne rehabilitacije s pomočjo priročnika in telefonske podpore. Po 12 tednih med opazovanimi skupinami (rutinska obravnava, priročnik, priročnik in telefonska podpora) ni bilo statistično značilnih razlik, se je pa učinkovitost intervencije pokazala po enem letu opazovanja. Obe intervencijski skupini sta se bolj izboljšali na lestvici za oceno vrtoglavice v primerjavi z rutinskim zdravljenjem ($p = 0,014$ v skupini, ki je uporabljala priročnik in telefonsko podporo, $p = 0,010$ v skupini, ki je uporabljala samo priročnik) (13). Podobne pozitivne učinke vestibularne rehabilitacije po daljšem obdobju opazovanja so opisovali tudi Enticott in sodelavci (23). Yardley in sodelavci so ocenili, da je vpeljava vestibularne rehabilitacije s pomočjo priročnika, brez telefonske podpore ali z njo, stroškovno učinkovita metoda zdravljenja. Pri tem so izpostavili, da je trenutna dostopnost vestibularne rehabilitacije na primarnem nivoju slaba, kar podaljša trajanje simptomov in pripo-

more k več nepotrebnim napotitvam na sekundarno raven (13). Van Vugt in sodelavci so v raziskavi med družinskimi zdravniki na Nizozemskem ugotovili, da jih le 6,8 % pri zdravljenju uporablja vestibularno rehabilitacijo, Brandt-Daroffove vaje pa bolnikom priporoča 50,2 % zdravnikov (15).

V kvalitativni raziskavi, izvedeni v Nemčiji, so družinski zdravniki kot glavni izziv izpostavili določitev diagnoze, na kar vpliva pomanjkanje časa, finančni pritisk in pomanjkanje potrebne opreme (16). Da je določitev diagnoze težavna, potrjujejo tudi Sczapanek in sodelavci, pri katerih je v raziskavi pri 29 % primerov prva ocena bolnika vključevala dve ali več možnih diagnoz, v šestih mesecih pa je bilo 47,8 % bolnikov usmerjenih na sekundarno raven. Od tega je pri 18,2 % bolnikov končna diagnoza bistveno odstopala od začetne diagnoze družinskega zdravnika (12). Ugotovitve so skladne z raziskavo Geserja in sodelavcev, ki poročajo o statistično pomembnih spremembah med napotno in končno diagnozo pri bolnikih, usmerjenih na nevro-otološko specialistično obravnavo (24).

Pri obravnavi bolnikov z vrtoglavico so nizozemski družinski zdravniki Epleyev manever uporabili v 57,3 % obravnav, Brandt-Daroffove vaje pa svetovali v 50,2 % obravnav (15). Raziskava, opravljena v urgentnem centru v Dohi leta 2014, je prikazala celo bistveno nižjo oceno uporabe repozicijskih manevrov. Uporablja jih le 11 % urgentnih zdravnikov (9). V obeh raziskavah so zdravniki izpostavili neznanje kot glavni razlog za neizvajanje repozicijskih manevrov in vaj (9, 15). Uporaba Epleyvega manevra v ambulantni družinske medicine je varna in učinkovita (25). Družinski zdravniki poleg smernic, ki bi bile prilagojene primarnemu nivoju zdravljenja, izpostavljajo tudi potrebo po izobraževanju (16). Zanimiv pristop k izboljšanju kakovosti izvajanja repozicijskega manevra so predstavili Organ in sodelavci. S pomočjo iPhone aplikacije DizzyFIX (Clearwater Clinical Ltd, Ottawa,

Ontario, Canada) so statistično značilno ($p < 0,0001$) izboljšali izvedbo manevra študentov medicine na zdravih posameznikih. Menijo, da je aplikacija primerna tudi za klinično uporabo v ambulantah družinskih zdravnikov (26).

Omejitve in dobre strani raziskave

Metodološka omejitev raziskave je ozek izbor ključnih besed in izločitev člankov v jezikih, ki niso angleščina. Predvidevamo, da bi z razširitvijo iskalnega niza zajeli širši nabor primernih člankov. Ker so med izločenimi članki zaradi omejitve razumevanja jezika prevladovali nemški članki, bi z vključitvijo nemško govorečega raziskovalca v raziskovalno ekipo lahko izboljšali širino zajete literature. Zaradi majhnega števila virov literature, ki so ustrezali vključitvenim merilom, smo se odločili, da članke ne ocenimo po kakovosti, temveč v sistematični pregled literature vključimo vse izbrane vire. Dobra stran raziskave je, da vključuje raziskave, objavljene v zadnjih desetih letih, in s tem predstavlja pregled najnovejših raziskav s področja obravnave bolnikov z vrtoglavico v družinski medicini.

Možnosti nadaljnjega raziskovanja

Glede na majhno število virov literature, ki so ustrezali merilom za vključitev v sistematični pregled, je področje obravnave vr-

toglavice v ambulantah družinske medicine v zadnjih desetih letih malo raziskovano. Možnost nadaljnjega raziskovanja vidimo na epidemiološkem nivoju, pri katerem bi za področje Slovenije ocenili prevalenco in incidenco simptoma vrtoglavice ter pogostost obiskov ambulate družinske medicine zaradi težav z vrtoglavico. Smiselno bi bilo izvesti tudi raziskavo med družinskimi zdravniki, da pridobimo podatke o uporabi repozicijskih manevrov v Sloveniji. Glede na klinično prakso sklepamo, da bi bili rezultati take raziskave primerljivi z rezultati raziskav iz našega pregleda literature (15, 16).

ZAKLJUČEK

V sistematični pregled literature smo vključili pet izvirnih člankov, objavljenih v zadnjih desetih letih. Ugotovili smo, da je vrtoglavica pogost simptom v ambulantah družinske medicine, epidemioloških raziskav pa je malo. Pogostejša je pri ženskah, povezana pa je tudi z drugimi značilnostmi bolnikov, kot so npr. kronične bolezni. Za zdravnike največji izziv predstavlja postavitve natančne diagnoze. Izvajanje repozicijskih manevrov in vestibularne rehabilitacije se v klinični praksi premalo uporablja, glavni vzrok pa je nepoznavanje pravilne izvedbe postopkov zdravljenja.

LITERATURA

1. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, et al. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (19): 2118–24.
2. Kuo CH, Pang L, Chang R. Vertigo - part 1 - assessment in general practice. *Aust Fam Physician.* 2008; 37 (5): 341–7.
3. Dommaraju S, Perera E. An approach to vertigo in general practice. *Aust Fam Physician.* 2016; 45 (4): 190–4.
4. Lee AT. Diagnosing the cause of vertigo: a practical approach. *Hong Kong Med J.* 2012; 18 (4): 327–32.
5. Welgampola MS, Bradshaw AP, Lechner C, et al. Bedside assessment of acute dizziness and vertigo. *Neurol Clin.* 2015; 33 (3): 551–64.
6. Bösner S, Schwarm S, Grevenrath P, et al. Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom dizziness in primary care - a systematic review. *BMC Fam Pract.* 2018; 19 (1): 33.
7. Kuo CH, Pang L, Chang R. Vertigo - part 2 - management in general practice. *Aust Fam Physician.* 2008; 37 (6): 409–13.
8. Hilton MP, Pinder DK. The Epley (canalith repositioning) manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (12): CD003162.
9. Bashir K, Qotb MA, Alkahky S, et al. Are emergency physicians and paramedics providing canalith repositioning manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo? *Emerg Med Australas.* 2015; 27 (2): 179–80.
10. PubMed [internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); c1996–2019 [citirano 2018 Mar 26]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
11. Cochrane Library [internet]. UCL Institute of Education; c2000–2019 [citirano 2018 Mar 27]. Dosegljivo na: <http://www.cochranelibrary.com/>
12. Sczepanek J, Wiese B, Hummers-Pradier E, et al. Newly diagnosed incident dizziness of older patients: a follow-up study in primary care. *BMC Fam Pract.* 2011; 12 (1): 58.
13. Yardley L, Barker F, Muller I, et al. Clinical and cost effectiveness of booklet based vestibular rehabilitation for chronic dizziness in primary care: single blind, parallel group, pragmatic, randomised controlled trial. *BMJ.* 2012; 344: e2237.
14. Wojtczak R, Narozny W, Kuczkowski J, et al. Epidemiology of dizziness in northern Poland - the first Polish neurotologic survey of the general population. *Ann Agric Environ Med.* 2017; 24 (3): 502–6.
15. van Vugt VA, Diaz Nerio PM, van der Wouden JC, et al. Use of canalith repositioning manoeuvres and vestibular rehabilitation: a GP survey. *Scand J Prim Health Care.* 2017; 35 (1): 19–26.
16. Stephan AJ, Kovacs E, Phillips A, et al. Barriers and facilitators for the management of vertigo: a qualitative study with primary care providers. *Implement Sci.* 2018; 13 (1): 25.
17. Yardley L, Owen N, Nazareth I, et al. Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people. *Br J Gen Pract.* 1998; 48 (429): 1131–5.
18. Hannaford PC, Simpson JA, Bisset AF, et al. The prevalence of ear, nose and throat problems in the community: results from a national cross-sectional postal survey in Scotland. *Fam Pract.* 2005; 22 (3): 227–33.
19. Benecke H, Agus S, Kuessner D, et al. The burden and impact of vertigo: findings from the REVERT patient registry. *Front Neurol.* 2013; 4: 136.
20. Garrigues HP, Andres C, Arbaizar A, et al. Epidemiological aspects of vertigo in the general population of the autonomic region of Valencia, Spain. *Acta Otolaryngol.* 2008; 128 (1): 43–7.
21. Maarsingh OR, Dros J, Schellevis FG, et al. Causes of persistent dizziness in elderly patients in primary care. *Ann Fam Med.* 2010; 8 (3): 196–205.
22. Grimby A, Rosenhall U. Health-related quality of life and dizziness in old age. *Gerontology.* 1995; 41 (5): 286–98.
23. Enticott JC, Vitkovic JJ, Reid B, et al. Vestibular rehabilitation in individuals with inner-ear dysfunction: a pilot study. *Audiol Neurotol.* 2008; 13 (1): 19–28.
24. Geser R, Straumann D. Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center. *Front Neurol.* 2012; 3: 169.
25. Munoz JE, Mikleaj JT, Howard M, et al. Canalith repositioning maneuver for benign paroxysmal positional vertigo: randomized controlled trial in family practice. *Can Fam Physician.* 2007; 53 (6): 1049–53, 1048.
26. Organ B, Liu H, Bromwich M. An iPhone-assisted particle repositioning maneuver for benign paroxysmal positional vertigo (BPPV): a prospective randomized study. *J Am Board Fam Med.* 2015; 28 (1): 18–20.

Robert Šket¹, Zala Prevoršek², Deni Košeto³, Aleksandar Sebastijanović⁴,
Simona Konda⁵, Jerca Bajuk⁶, Blaž Stres⁷

Analitski in konceptualni izzivi pri raziskovanju človeške črevesne mikrobiote za potrebe personalizirane večnivojske medicine

Analytical and Conceptual Challenges in the Investigation of Human Intestinal Microbiota for the Needs of Personalized Multidimensional Medicine

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: 16S ribosomska ribonukleinska kislina, metagenomika, metabolomika, bioinformatika, personalizirana medicina

Črevesna mikrobiota ima v človeškem prebavnem traktu pomembno vlogo. Omogoča dinamičen odnos z gostiteljem, pomaga ohranjati homeostazo epitelijskih celic, vpliva na pridobivanje hranil in uravnavanje energije, fizično preprečuje kolonizacijo površine črevesa s patogenimi mikroorganizmi in sodeluje pri proizvodnji vitaminov ter kratkih verig maščobnih kislin. Črevesno mikrobioto poleg gliv, arhej in virusov v večini sestavlja 3×10^{13} bakterij, ki jih uvrščamo v vsaj tisoč različnih bakterijskih vrst. Sestavo mikrobiote in njeno vlogo v črevesju lahko opredeljujemo s številnimi metodami, ki se razlikujejo v ločljivosti. Uporabnost rezultatov, ki jih dobimo, je tako odvisna od izbrane metode. Z nekaterimi metodami lahko le relativno primerjamo sestavo mikrobiote v različnih vzorcih,

¹ Dr. Robert Šket, mag. mikrobiol., Katedra za mikrobiologijo in mikrobnobioteknologijo, Oddelek za zootehniko, Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva ulica 101, 1000 Ljubljana; robert.sket@kclj.si

² Dr. Zala Prevoršek, univ. dipl. inž. zoot., Katedra za genetiko, animalno biotehnologijo in imunologijo, Oddelek za zootehniko, Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva ulica 101, 1000 Ljubljana

³ Deni Košeto, mag. mikrobiol., Katedra za mikrobiologijo in mikrobnobioteknologijo, Oddelek za zootehniko, Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva ulica 101, 1000 Ljubljana; SINTEF Ocean, Strindveien 4, 7034 Trondheim, Norveška

⁴ Aleksandar Sebastijanović, mag. mikrobiol., Katedra za mikrobiologijo in mikrobnobioteknologijo, Oddelek za zootehniko, Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva ulica 101, 1000 Ljubljana; Institut Jožef Stefan, Jamova cesta 39, 1000 Ljubljana

⁵ Simona Konda, mag. mikrobiol., Katedra za mikrobiologijo in mikrobnobioteknologijo, Oddelek za zootehniko, Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva ulica 101, 1000 Ljubljana; Lek farmacevtska družba, d. d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana

⁶ Jerca Bajuk, mag. mikrobiol., Katedra za mikrobiologijo in mikrobnobioteknologijo, Oddelek za zootehniko, Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva ulica 101, 1000 Ljubljana; Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

⁷ Izr. prof. dr. Blaž Stres, univ. dipl. mikrobiol., Katedra za mikrobiologijo in mikrobnobioteknologijo, Oddelek za zootehniko, Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva ulica 101, 1000 Ljubljana; Inštitut za zdravstveno hidrotehniko, Fakulteta za gradbeništvo in geodezijo, Univerza v Ljubljani, Hajdrihova ulica 28, 1000 Ljubljana; Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

druge nam do določene mere omogočajo popis sestave mikrobiote (mikromreže, sekvenciranje pomnožkov genov za 16S ribosomsko RNA, sekvenciranje metagenoma) in kot nadgradnja temu: z nekaterimi opredelimo tudi dejavnost posameznih predstavnikov črevesne mikrobiote (mikromreže transkriptov, sekvenciranje metatranskriptoma), ki se odraža v aktiviranju genov za določen proces. Izkaže se, da se linearno s širšo uporabnostjo metode oz. z večanjem obsega rezultatov povečujejo tudi stroški analize. Opisani so primeri metod za posamezen način opredeljevanja črevesne mikrobiote, izpostavljene so njihove pozitivne ter negativne lastnosti in uporabnost teh metod. Taksonomska klasifikacija in popis funkcionalnih genov pa med seboj niso povezani (determinacijski koeficient $< 0,3$). Prav tako različne taksonomske ravni dajo različne slike odnosov med vzorci. Majhne razlike v taksonomskem popisu so nekonsistentne, saj so za njihov popis potrebovali velike kohorte (število preiskovancev > 2.000). Nasprotno pa lahko na ravni metabolomov enostavno ločimo različne skupine, ki jih z uporabo popisa mikrobioma ne moremo.

ABSTRACT

KEY WORDS: 16S ribosomal ribonucleic acid, metagenomics, metabolomics, bioinformatics, personalized medicine

Intestinal microbiota plays an important role in the human gastrointestinal tract. It enables dynamic relationship with the host, helps maintain homeostasis of epithelial cells, affects the acquisition of nutrients and regulation of energy, physically prevents the colonization of the intestine surface by pathogenic microorganisms and it is involved in the production of vitamins along with short chain fatty. Human intestinal microbiota, in addition to the fungi, archaea, and viruses, consists of 3×10^{13} bacteria, which are classified into at least a thousand different bacterial species. The composition of the microbiota and its role in the gut can be defined using different methods with very different resolutions. Applicability of the obtained results thus depends on the method chosen. With some methods one can only relatively compare the composition of the microbiota in different samples others allow us to some extent absolute description of the microbiota composition (microarrays, amplicon sequencing of 16S ribosomal RNA genes, metagenome sequencing) and as an upgrade to that some methods made it possible to define the activity of individual microbes (microarrays, metatranscriptome sequencing), which is reflected in the activation of genes for a specific process. It turns out that linearly with the broader applicability of the methods, the cost of analysis expands. Here we describe methods of defining the human intestinal microbiota and expose positive and negative features of their usability. Taxonomic classification and the list of functional genes are not well correlated (coefficient of determination < 0.3). Also, different taxonomic levels give different images of the relationship between samples. The small differences in the taxonomic inventory are inconsistent since they needed large cohorts for their delineation (sample size $> 2,000$). On the other hand, at the level of the metabolites, we can easily distinguish between different groups that could not be separated by microbiome analysis.

UVOD

Glede na do sedaj zbrane podatke ima črevesna mikrobiota ključno vlogo pri ohranjanju zdravja ljudi. Udeležena je pri oblikovanju homeostaze epitelijskih celic, omogoča proizvodnjo vitaminov in fizično onemogoča razrast patogenih mikroorganizmov (1, 2). Za lažjo opredelitev vloge črevesne mikrobiote je treba opredeliti njeno sestavo v črevesju zdravega človeka. To je cilj raziskav v okviru projektov Človeški mikrobiom in MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) (3, 4). Več kot 90 % vseh bakterijskih vrst v črevesni mikrobioti spada v le dve bakterijski debli, to sta *Bacteroidetes* in *Firmicutes* (4). Nato sledita debli *Proteobacteria* in *Actinobacteria* ter v manjšem deležu debela *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* in *Cyanobacteria* (5). Kaj lahko poveemo o sestavi ali pa dejavnosti mikrobiote v preiskovanem vzorcu, je odvisno od izbrane metode. Z različnimi metodami lahko:

- primerjamo sestavo mikrobiote med različnimi vzorci,
- opredelimo, kateri mikrobi sestavljajo mikrobioto in kakšna so razmerja med njimi,
- ugotovimo, kakšen je presnovni potencial mikrobov z njihovimi nabori genov in medsebojno soodvisnostjo in
- preučimo, kakšna je njihova presnovna vloga oz. kaj pravzaprav počnejo v trenutku odvzema vzorca.

V tej smeri narašča tudi nedorečenost metod, saj za merjenje dejavnosti *in situ* ne obstajajo metode za merjenje velikega števila vzorcev.

METODE OPREDELJEVANJA KOMPLEKSNOSTI MIKROBNE ZDRUŽBE

Poznamo več metod za opredelitev črevesne mikrobiote, ki jih v grobem delimo na tradicionalne in molekularne. Med tradicionalne metode štejemo tiste, ki vključujejo gojenje. Primer takšnih metod sta štetje kolonij na trdnem (selektivnem) gojišču in me-

toda najverjetnejšega števila celic. Poleg tega, da moramo pri delu poznati rastne zahteve mikroorganizma, ki ga gojimo, je glavna slabost teh metod anomalija števnih plošč (angl. *great plate count anomaly*). Na gojiščih namreč lahko zraste le 0,01–10 % vseh prisotnih celic v mikrobnem vzorcu, odvisno od vzorca (6). Zaradi tega danes pri ugotavljanju sestave mikrobiote in števila posameznih mikrobov v prebavnem traktu uporabljamo različne molekularne metode (tabela 1) (7). Gojitvene tehnike s pridom uporabljamo pri rutinskih analizah kliničnih vzorcev.

Pri večini molekularnih metod kot filogenetski označevalec za taksonomsko uvrščanje organizmov uporabljamo gene za bakterijsko, arhejsko, glivno in protozojsko ribosomsko RNA (rRNA). Gre za regije 16S in 18S rRNA ter notranji prepisni vmesnik ribosomske DNA (angl. *internal transcribed spacer*, ITS). Edinstvena značilnost genov za rRNA je njihova splošna ohranjenost pri vseh bakterijah, arhejah ter evkariontih, pa tudi analitsko dovolj velika medvrstna raznolikost za ugotavljanje istovetnosti (8). Tako lahko preučujemo mikrobnost, dobimo podatke o kvalitativni (prisotnost in odsotnost skupin) in kvantitativni zastopanosti bakterijskih vrst ter proučujemo dinamiko sprememb mikrobne združbe v primeru bolezni skozi čas in v populaciji različnih gostiteljev.

Hibridizacija *in situ*

Hibridizacija *in situ* omogoča prepoznavanje posameznih mikrobnih celic in s tem filogenetsko prepoznavanje. Temelji na hibridizaciji kratkega fluorescentno označenega oligonukleotida s komplementarno sekvenco v rRNA. Fluorescentno označene celice lahko opazujemo z epifluorescenčnim ali konfokalnim mikroskopom oz. pretočnim citometrom. Metoda je zelo razširjena v mikrobni ekologiji in znana pod imenom fluorescenčna *in situ* hibridizacija (6). Slabost metode je, da ne omogoča odkrivanja še

Tabela 1. Pregled uporabljenih metod za karakterizacijo črevesne mikrobiote. qPCR – kvantitativna verižna reakcija s polimerazo (angl. *quantitative polymerase chain reaction*), rRNA – ribosomska RNA, DNA – deoksiribonukleinska kislina, PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*), DGGE – gelska elektroforeza v gradientu denaturanta (angl. *denaturing gradient gel electrophoresis*), TGGE – gelska elektroforeza v temperaturnem gradientu (angl. *temperature gradient gel electrophoresis*), T-RFLP – restrikcijski polimorfizem dolžine končnih fragmentov (angl. *terminal restriction fragment length polymorphism*), ARISA – avtomatizirana analiza notranje prepisane regije ribosomske DNA (angl. *automated ribosomal intergenic spacer analysis*), FISH – fluorescenčna *in situ* hibridizacija.

Metoda	Opis	Prednosti	Slabosti
Gojenje	osamitev bakterij na selektivnem mediju	semikvantitativna metoda, poceni	veliko laboratorijskega dela, gojiti je mogoče manj kot 30 % črevesne mikrobiote
qPCR	pomnožitev in kvantifikacija 16S rRNA, reakcijska mešanica vsebuje spojino, ki fluorescira, ko se veže na dvovertižno DNA	omogoča filogenetsko identifikacijo, kvantitativna in hitra metoda	vpliv napak pri PCR, ne moremo prepoznati neznanih vrst
Poliakrilamidna gelska elektroforeza v gradientu denaturanta	ločevanje 16S rRNA-pomnožkov na gelu z dodatkom denaturanta (DGGE) ali višanjem temperature (TGGE)	semikvantitativna in hitra metoda, lise lahko izrežemo za nadaljnjo analizo	filogenetsko prepoznavanje ni mogoče, vpliv napak pri PCR
T-RFLP	pomnožitev s fluorescentno označenimi začetnimi oligonukleotidi in nato restrikcija 16S rRNA-pomnožkov z encimi, sledi ločitev fragmentov z gelsko elektroforezo	semikvantitativna, poceni in hitra metoda	filogenetsko prepoznavanje ni mogoče, vpliv napak pri PCR, nizka ločljivost
ARISA	pomnožitev odseka med 16S in 23S RNA, sledi ločitev fragmentov s kapilarno elektroforezo	semikvantitativna, poceni in hitra metoda	filogenetsko prepoznavanje ni mogoče, vpliv napak pri PCR
FISH	hibridizacija fluorescentno označenih oligonukleotidnih sond z geni 16S rRNA, zatem spremljanje pojava fluorescence s pretočnim citometrom	omogoča filogenetsko prepoznavanje, semikvantitativna metoda, ni vpliva napak pri PCR	uspešnost metode je odvisna od nukleotidnega zaporedja sonde, ne moremo določiti neznanih vrst
DNA-mikromreže	hibridizacija fluorescentno označenih oligonukleotidnih sond s komplementarnimi nukleotidnimi zaporedji, spremljanje fluorescence z laserjem	omogoča filogenetsko prepoznavanje, semikvantitativna in hitra metoda	navzkrižna hibridizacija, vpliv napak pri PCR, zahtevno zaznavanje maloštevilnih vrst
Sekvenciranje klonirane 16S rRNA-genov	kloniranje celotnega pomnožka 16S rRNA, sekvenciranje po Sangerju in kapilarna elektroforeza	omogoča filogenetsko identifikacijo, kvantitativna metoda	vpliv napak pri PCR, zahtevno izvedljiva in draga metoda, napake pri kloniranju
Sekvenciranje 16S rRNA-pomnožkov	globoko sekvenciranje pomnožkov 16S rRNA	omogoča filogenetsko prepoznavanje in prepoznavanje neznanih bakterij, kvantitativna in hitra metoda	draga in zahtevno izvedljiva metoda, vpliv napak pri PCR

»Shotgun« sekvenciranje metagenoma	globoko sekvenciranje celotnih genomov celotne mikrobne združbe	omogoča filogenetsko prepoznavanje in prepoznavanje neznanih bakterij ter njihovih funkcionalnih skupin genov, kvantitativna metoda	draga metoda, zahtevna za izvedbo in računsko potratna analiza podatkov
»Shotgun« sekvenciranje metatranskripta	globoko sekvenciranje izraženih genov celotne mikrobne združbe	omogoča filogenetsko prepoznavanje, kvantitativna metoda, omogoča spremljanje bakterijske dejavnosti (izražanje genov)	draga in zahtevno izvedljiva metoda, zahtevna in računsko potratna analiza podatkov

neznanih oz. neopisanih mikroorganizmov in je zaradi delovne intenzivnosti primernejša za sledenje enega ali nekaj tarčnih mikroorganizmov kot pa za ugotavljanje strukture mikrobiote.

Poliakrilamidna gelska elektroforeza v gradientu denaturanta

Gelska elektroforeza v gradientu denaturanta (angl. *denaturing gradient gel electrophoresis*, DGGE) je elektroforetska metoda, ki jo največkrat uporabljamo za oceno razlik v sestavi mikrobiote med primerjanimi vzorci, saj omogoča ločevanje med različnimi mikrobnimi skupinami na osnovi razlik v zaporedju DNA, kar vpliva na stabilnost DNA. Zaradi teh razlik pride do različne elektroforetske mobilnosti delno denaturirane dvoverižne molekule DNA (angl. *double stranded DNA*, dsDNA) v poliakrilamidnem gelu z linearnim gradientom denaturanta. Večja kot je vsebnost parov gvanin-citozin, bolj je molekula dsDNA odporna na denaturacijo in kot taka se bo razklenila ter posledično ustavila pri višji koncentraciji denaturanta. To na gelu vidimo v obliki lise (angl. *band*) (9). Nadalje lahko iz DGGE-gela izrežemo določene lise, z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) ponovno pomnožimo tam prisotno DNA in s sekvenciranjem izvedemo filogenetsko identifikacijo. Podobno kot DGGE tudi gelska elektroforeza v temperaturnem

gradientu (angl. *temperature gradient gel electrophoresis*, TGGE) omogoča ocenitev sestave mikrobiote, le da v tem primeru namesto gradienta denaturanta med potekom analize višamo temperaturo (10).

Restriksijski polimorfizem dolžine končnih fragmentov

Restriksijski polimorfizem dolžine končnih fragmentov (angl. *terminal restriction fragment length polymorphism*, T-RFLP) tako kot DGGE in TGGE omogoča oceno sestave mikrobiote v vzorcu. Metoda omogoča ločevanje med različnimi mikrobiotami na podlagi spremljanja velikosti končnih restriksijskih fragmentov DNA. Metodo izvedemo tako, da tarčno DNA ob pomnoževanju z metodo PCR na koncu 5' označimo s fluorokromom in po restrikciji z endonukleazo ločimo s kapilarno elektroforezo (11, 12).

Avtomatizirana analiza notranje prepisane regije ribosomske deoksiribonukleinske kisline

Avtomatizirana analiza notranje prepisane regije ribosomske DNA (angl. *automated ribosomal intergenic spacer analysis*, ARISA) je metoda, kjer v postopku PCR pomnožimo raznolike nekodirajoče odseke bakterijske DNA med 16S in 23S RNA, ki jih nato po velikosti ločimo s kapilarno elektroforezo. Metodo uporabljamo za primerjavo sestave mikrobiote med različnimi populacijami (13, 14).

DNA-mikromreže

Metoda omogoča filogenetsko prepoznavanje črevesne mikrobiote in se uporablja za primerjavo sestave mikrobiote med različnimi populacijami. Princip metode temelji na oligonukleotidnih sondah, ki so pritrjene na stekleni ploščici. Ko na ploščo dodamo fluorescentno označene pomnožke tarčne DNA, pride do hibridizacije med pomnožki in specifičnimi sondami. Fluorescenca vezanih pomnožkov nato spremljamo z laserjem (15, 16).

Glavne težave zgoraj navedenih tehnik so predvsem velik obseg ročnega dela, nestandardizirane priprave materialov ter posledično velika spremenljivost v mejah ozadja, zaznavanja in kvantifikacije ter li- nearnosti zaznavanja teh tehnik.

Verižna reakcija s polimerazo v realnem času

Kvantitativna verižna reakcija s polimerazo (angl. *quantitative polymerase chain reaction*, qPCR) je kvantitativna metoda, ki omogoča prepoznavanje že poznanih bakterijskih vrst oz. višjih taksonomskih skupin in očno števila bakterij v vzorcih. Princip metode je podoben običajnemu PCR, le da je pri qPCR dodano fluorogeno označevanje začetnih oligonukleotidov, sond ali pomnožkov. Slednje omogoča sprotno spremljanje poteka reakcije. Povečanje količine pomnožka DNA spremljamo kot povečanje fluorescentnega signala, ki ga zaznamo z detektorji v napravi za qPCR. Količino sproščene fluorescence prikažemo grafično v odvisnosti od števila ciklov PCR in glede na potek rasti izmerjene fluorescence določimo cikel, kjer je reakcija prešla prag zaznave. Točka, imenovana C_T (angl. *cycle threshold*) je odvisna od začetne količine tarčne DNA. Količino tarčne DNA v vzorcu kvantificiramo glede na standardno krivuljo, ki jo izrišemo na podlagi pomnoževanja standarda z znano količino tarčne DNA (17, 18). Stranski učinek velikega obsega kontrole v delovanju te tehnike je, da lahko kvantitativno

spremljamo le posamezne specifične skupine, ki smo jih posebej izbrali za zaznavanje in zanje pripravili ter umerili analitski sistem, zato je taksonomska širina temu primerno ozka, omejena na le nekaj izbranih skupin.

Sekvenciranje

Sekvenciranje predstavlja zlati standard karakterizacije črevesne mikrobiote in je neodvisno od gojenja mikrobov. Gre za postopek določanja zaporedja deoksiribonukleotidov (angl. *deoxyribonucleotide triphosphate*, dNTP) adenina, gvanina, citozina in timina v molekuli DNA ali RNA, pridobljenih iz bakterij, arhej, rastlin, živali ali kakršnega koli drugega vira genetskih podatkov (19). Uporaba sekvenciranja je zelo široka, tako lahko določimo zaporedja posameznih genov, večjih genetskih regij (klastri ali operoni), celotnih kromosomov ali kompletnih genomov. Informacije, pridobljene s sekvenciranjem, omogočajo prepoznavo sprememb v genih, povezav med boleznimi in fenotipi ter ugotavljanje kazalcev kroničnih bolezni in tarčnih mest delovanja zdravil. Sekvenciranje se uporablja tudi v evolucijski biologiji pri proučevanju razvoja in povezav med različnimi organizmi. Poleg tega, da s sekvenciranjem filogenetsko prepoznavamo in kvantificiramo preiskovano mikrobioto, lahko odkrijemo tudi nepoznane in v majhnih količinah prisotne mikroorganizme (19, 20).

Začetni poskusi sekvenciranja so bili usmerjeni v sekvenciranje najbolj dostopnih, relativno čistih vrst molekul RNA, kot so mikrobna informacijska RNA, prenašalna RNA ali genomi enoverižnih RNA-bakteriofagov (21). Začetke avtomatiziranega sekvenciranja DNA, ki mu pravimo tudi prva generacija sekvenciranja, so predstavili Frederick Sanger in sodelavci leta 1977 (22). Uporabljali so radioaktivno označene kemične analoge dNTP, t. i. dideoksinnukleotide (angl. *dideoxynucleotide triphosphate*, ddNTP) Njihova značilnost je, da nimajo 3' hidrok-

silne skupine, potrebne za podaljšanje verige DNA, zato ne pride do njihove vezave s 5' fosfatno skupino naslednjega dNTP. Radioaktivno označeni ddNTP se nahajajo v reakcijski mešanici skupaj s standardnimi dNTP. Vsakič, ko DNA-polimeraza vgradi ddNTP, se sinteza verige DNA ustavi. Kot rezultat dobimo veliko število fragmentov DNA različnih dolžin. Kadar izvajamo štiri vzporedne reakcije, od katerih vsaka vsebuje svojo vrsto radioaktivno označenega ddNTP, lahko po ločevanju vzorcev na poliakrilamidnem gelu s pomočjo avtoradiografije ugotovimo zaporedje nukleotidov v izvirnem zaporedju DNA (22). Ta metoda sekvenciranja je prevladovala od 80. let prejšnjega stoletja do leta 2000. V tem obdobju je prišlo do velikega tehnološkega napredka. Kot izboljšava metod prve generacije sekvenciranja se pojavljajo metode sekvenciranja naslednjih generacij, ki omogočajo učinkovitejše sekvenciranje in nižje stroške postopka (23). Glavna prednost teh metod sekvenciranja je, da za sekvenciranje ni potrebna klonirana DNA kot pri metodi po Sangerju, ampak lahko neposredno ugotavljamo nukleotidno zaporedje skupne DNA mikrobne združbe.

V sklop druge generacije sekvenciranja uvrščamo tržno dostopne platforme, kot so Roche/454, Illumina/Solexa, Applied Biosystems/SOLiD in Helicos BioSciences. Omenjene metode sekvenciranja omogočajo karakterizacijo tarčnega genoma s precej nižjimi stroški v primerjavi s sekvenciranjem prve generacije (24).

Metoda 454-pirosekvenciranja (Roche) temelji na pomnoževanju molekul DNA znotraj vodnih kapljic v oljni raztopini (PCR v emulziji), pri čemer vsaka vodna kapljica vsebuje eno molekulo DNA, ki je pritrjena na kroglico, na kateri so začetni oligonukleotidi. Po končanem pomnoževanju na kroglici dobimo klonsko kolonijo. Sekvenator vsebuje številne pikotitrne vdolbine, v katerih se nahajajo po ena kapljica z DNA in encimi, ki omogočajo kemiluminiscenčno za-

znavanje. Sekvenciranje poteka tako, da DNA-polimeraza dodaja posamezne nukleotide v verigo glede na originalni zapis DNA. Ko je posamezen nukleotid dodan v verigo, s pomočjo encimov ATP-sulfurilaze in luciferaze nastane svetloba, ki jo merimo (25).

Pri metodi sekvenciranja Illumina na naključne fragmente DNA vežemo adapterje in fragmente imobiliziramo na trdo podlago, na kateri poteka metoda mostovnega pomnoževanja (angl. *bridge PCR*) (26). Molekule DNA se množijo tako, da se formirajo lokalne klonске kolonije DNA ali »klastri DNA«. Za določitev zaporedja DNA dodamo štiri vrste reverzibilnih terminacijskih baz, vse ostale nukleotide, ki se niso vezali, pa izperemo. Kamera naredi sliko fluorescenčno obeleženih nukleotidov. Za tem se barva, vključno z blokatorjem na koncu 3', kemično odcepi od molekule DNA in je na ta način omogočena nastavev procesa oz. začetek novega cikla. Slednje omogoča optimalno prepustnost in teoretično neomejeno zmogljivost sekvenciranja. Tako je danes prepustnost lahko več kot 1.000.000 nukleotidov na sekundo, kar je približno enako enemu človeškemu genomu z enkratno pokritostjo na uro delovanja instrumenta (27).

Ion Torrent polprevodniško sekvenciranje temelji na standardni tehnologiji sekvenciranja, vendar z uporabo novega polprevodniškega sistema zaznavanja. Ta metoda sekvenciranja temelji na zaznavanju vodikovih ionov, ki se sprostijo med polimerizacijo DNA. Uporablja se plošča z mikroluknjami, ki vsebujejo eno verigo molekule DNA, ki se sekvencira. Dodaja se en nukleotid naenkrat. V luknji, v kateri je prišlo do vezave nukleotida zaradi homologije, pride do sprostitve vodikovega iona, ki ga zazna izjemno občutljivi senzor. V primeru, da so prisotne homopolimerne ponovitve, se bo več istih nukleotidov vezalo na istem mestu v enem ciklu, več vodikovih ionov pa se bo sprostilo, kar bo pripeljalo do sorazmerno višjega elektronskega signala (28).

V drugo generacijo sekvenciranja spada še metoda SOLiD in DNA nanoball. Pri prvi sekvenciramo v kroglicah pomnožene molekule DNA kot pri pirosekvenciranju in na koncu dobimo sekvence, ki imajo primerljivo količino in dolžino kot pri Illumina sekvenciranju (29, 30). Pri drugi metodi pa uporabljamo tehniko krožnega pomnoževanja (angl. *rolling circle replication*) za pomnoževanje majhnih fragmentov genomske DNA v t. i. nanožoge DNA (angl. *DNA nanoballs*). Ta metoda omogoča, da se veliko število nanožog sekvencira naenkrat, pri čemer so stroški reagentov v primerjavi z drugimi metodami sekvenciranja naslednje generacije zelo nizki (31). Po drugi strani pa se iz vsake nanožoge določijo le kratka zaporedja, zaradi česar je mapiranje kratkih odčitkov z referenčnim genomom oteženo (32).

Hkrati z razvojem tehnologij se povečuje prepustnost metod in se nižajo stroški ter čas, potrebni za pridobivanje rezultatov, kar je cilj metod sekvenciranja tretje generacije (33). Sem vključujemo metode, ki temeljijo na:

- sintezi,
- branju zaporedja DNA, dokler molekula DNA prehaja skozi nanoporo in
- mikroskopskih tehnikah, kot sta mikroskopiranje z atomsko silo in transmisij-ska elektronska mikroskopija.

Te metode se uporabljajo za ugotavljanje položaja posameznih nukleotidov znotraj dolgih fragmentov DNA, ki so večji od 5.000 baznih parov. Komercialno najpogosteje uporabljeni platformi sta PacBio (Pacific Biosciences) in MinION (Oxford Nanopore Technologies).

Enomolekularno sekvenciranje v realnem času (angl. *single molecule real time sequencing*) podjetja Pacific Biosciences temelji na pristopu sekvenciranja s sintezo. DNA se sintetizira v majhnih luknjicah (angl. *zero-mode wave-guides*), v katerih je na dno pritrjena DNA-polimeraza. Nato se pri dodajanju fluorescenčno označenih nukleotidov

v verigo DNA sprošča fluorescenca. Rezultat so odčitki 20.000 ali več nukleotidov s povprečno dolžino 5.000 baznih parov (34).

Nanoporna metoda sekvenciranja DNA podjetja Oxford Nanopore Technologies temelji na odčitku električnih signalov, ki se pojavljajo v času prehoda nukleotidov skozi beljakovinsko nanoporo. Koncept izvira iz ideje, da enoverižne molekule DNA ali RNA v linearnem zaporedju elektroforetsko prevajamo skozi biološko poro, pri tem pa se spremeni elektronski tok. Sprememba je odvisna od oblike, velikosti in dolžine zaporedja DNA, saj vsak od nukleotidov spremeni elektronski tok za različno časovno obdobje. Signali, ki ustrezajo zaporedju nukleotidov, se nato ovrednotijo (35). Za uspešno izvajanje je ključnega pomena natančen nadzor prehoda molekule DNA skozi poro (36). Obstajata dve metodi nanopornega sekvenciranja; metoda sekvenciranja v trdnem stanju in metoda, ki temelji na uporabi beljakovin (35, 37).

Pravilen odvzem vzorca in kakovostna ekstrakcija nukleinskih kislin (DNA, RNA, delecija rRNA, reverzna transkripcija v komplementarno DNA) sta osnova pravilne razlage rezultatov. Naslednji korak je sekvenciranje DNA z zgoraj opisanimi pristopi. Postopek sekvenciranja je sestavljen iz priprave knjižnic, pomnoževanja in sekvenciranja dobljenih pomnožkov ter nato bioinformatične in statistične analize dobljenih podatkov. Glede na način izvedbe sekvenciranja lahko določimo:

- mikrobne sekvence določenega mikrobnega odseka mikrobov v združbi,
- naključne odseke iz celotnih sekvenc teoretično vseh mikrobov v združbi in
- sekvence mikrobnih molekul rRNA celotne združbe.

Analizo podatkov sekvenciranja lahko opravimo na več načinov in z uporabo več programske orodij, odvisno od tega, ali smo določali nukleotidno zaporedje mikrobnega pomnožka ali celokupnih mikrobnih

genomov v vzorcu. Pri tem želimo odgovoriti na vprašanja:

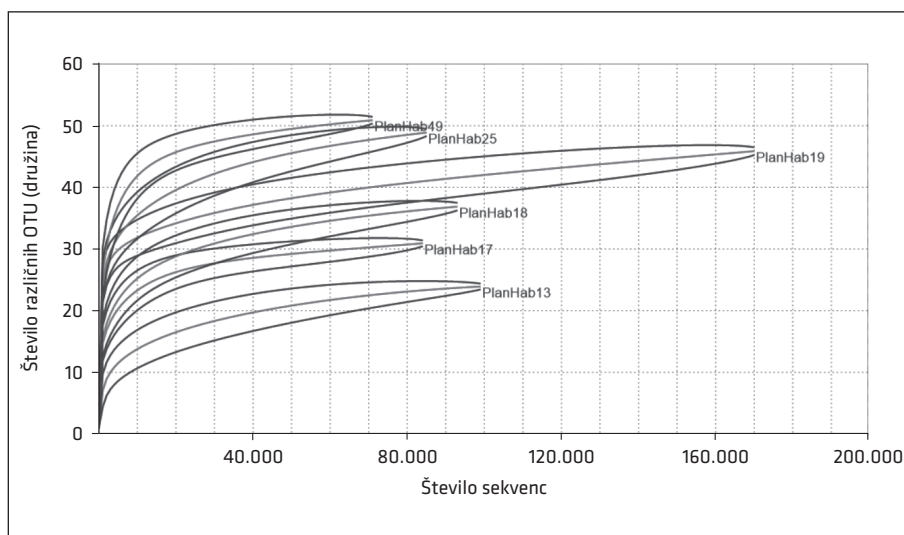
- Kako raznolika je mikrobiota?
- Kako se dve ali več mikrobiot razlikujeta/jo med sabo?
- Kdo so člani preiskovanih mikrobiot?
- Kako so ti člani med seboj povezani?

Pri iskanju odgovorov uporabljamo številna statistična in bioinformatična orodja (38–40). Odgovori so kvalitativni, če preiskujemo, ali je določen član prisoten ali odsoten, ter kvantitativni, če preučujemo, npr. kako velike so skupine, gledano pri enakem številu uporabljenih kakovostnih sekvenc.

Za dovolj informativne podatke sekvenciranja je treba zagotoviti, da je določen odsek preiskovanega mikrobnega gena dovoljkrat prebran oz. sekvenciran. Tehnologije sekvenciranja nove generacije kot rezultat podajo od 250 in do več 1.000 baznih parov velik odsek. Število branj, ki jih dobimo pri sekvenciranju, opredelimo z izrazom globina sekvenciranja. S tehničnega vidika izvedbe sekvenciranja mora biti glo-

bina sekvenciranja tako velika, da je mogoče razlikovati med maloštevilnimi mikrobinimi skupinami in napakami sekvenciranja. Pokaže se namreč, da je pri vsaki izvedbi sekvenciranja določen odstotek branj napaden, izkustveno lahko tudi več kot 50 % vseh sekvenc v določenem vzorcu. Zato z ustrezno globino sekvenciranja zagotovimo, da imajo tudi maloštevilne skupine mikrobov zadostno število branj, in jih lahko nato ločimo od napak. Z biološkega vidika globino sekvenciranja posameznega vzorca grafično ponazorimo z rarefakcijsko krivuljo, kjer filogenetska raznolikost narašča z globino sekvenciranja (slika 1) (41). Optimalna globina sekvenciranja je dosežena takrat, ko se filogenetska raznolikost, kljub večanju globine sekvenciranja, ne povečuje več (42).

Z uporabo sekvenciranja druge generacije, kjer se proizvedejo sekvence dolžine do 1.000 baznih parov z visoko kakovostjo, moramo pri metodi sekvenciranja določenega mikrobnega odseka zagotoviti vsaj 30.000–40.000 branj na vzorec, pri kompleksnih mikrobičnih združbah pa tudi do 10^5



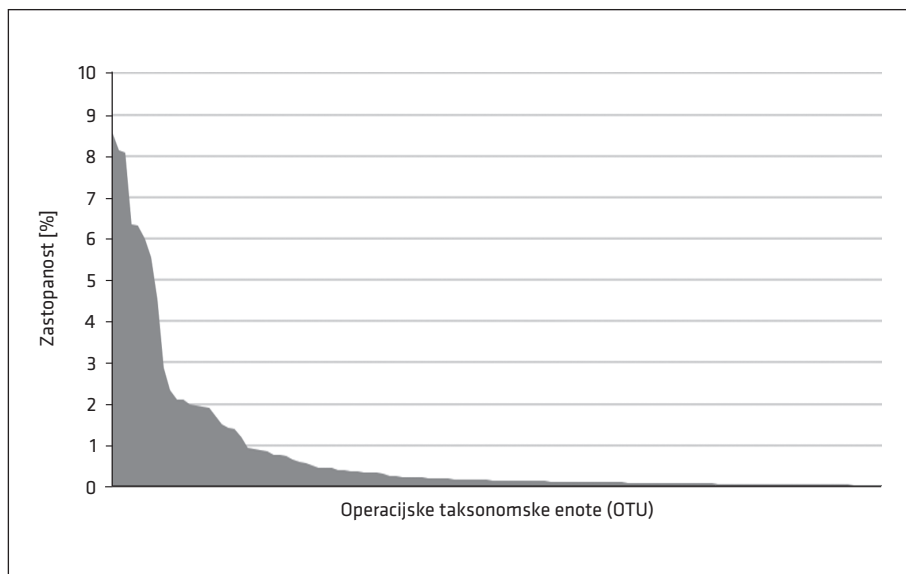
Slika 1. Primer rarefakcijskih krivulj iz reanalize bakterijskih mikrobičnih združb v blatu preiskovancev. Krivulja ponazarja naraščanje filogenetske raznolikosti ob povečevanju globine sekvenciranja, ki pa ne doseže popolnega platoja. Zunanje črte ponazarjajo 95 % intervale zaupanja (41). OTU – operacijska taksonomska enota (angl. *operational taxonomic unit*).

branj na vzorec. Pri sekvenciranju metagenoma je potrebna globina sekvenciranja vsaj 10^6 branj na vzorec in metatranskriptoma vsaj 10^7 branj na vzorec po odstranitvi 16S rRNA in reverzni transkripciji v DNA (43). Med naključno sekvenciranimi odseki genov bo prisotnih veliko branj genov tistih bakterij, ki so v združbi prisotne v velikem številu, pri maloštevilnih bakterijah pa je pokritost slaba. Pokritost sekvenciranja, ki je izračunana kot razmerje med skupno dolžino branj, ki jih uspemo združiti v skupke, in velikosti teh skupkov, pa bo predstavljala podatek o relativni zastopanosti bakterijskih predstavnikov v združbi (slika 2) (44).

SEKVENCIRANJE 16S RIBOSOMSKE RIBONUKLEINSKE KISLINE ALI RAJE METAGENOMIKA?

Navkljub vsesplošnemu nižanju cen sekvenciranja se z večanjem zahtev po globini sek-

venciranja določenega vzorca večajo tudi stroški sekvenciranja, saj lahko z istim orodjem sedaj analiziramo manjše število vzorcev. Pridobljene sekvence mikrobnih filogenetskih označevalcev, izbranih funkcionalnih genov ali celotnega metagenoma je treba nato bioinformatično in statistično obdelati (38–40). Pri tem je potrebna računska moč za izračun, sorazmerna s količino pridobljenih podatkov oz. z globino sekvenciranja. Z večanjem globine sekvenciranja se ne povečuje le potreba po večji računski moči, ampak je potrebna tudi drugačna arhitektura centralnih procesorskih enot od klasičnih HPCC (angl. *high-performance computing cluster*), saj analize vsebujejo veliko preiskav različnih zaporedij z več podatkovnimi bazami. Pot naprej v tem primeru pomeni najem prostora in kapacitet za izračune v oblaku, s čimer pa se odprejo težave, ko gre za ohranjanje anonimnosti podatkov o preiskovanih bolnikih.



Slika 2. Krivulja porazdelitve mikroorganizmov v posamezne skupine v vzorcu iztrebkov (število vzorcev = 340). Graf prikazuje majhno število visoko zastopanih skupin, srednje število srednje zastopanih skupin ter dolg rep nizko zastopanih skupin v vzorcu (angl. *species abundance curve*). Z večanjem resolucije proti 97 % operacijskim taksonomskim enotam se delež sekvenc vzorca, ki predstavljajo določeno operacijsko taksonomsko enoto, zmanjša na nivo, manjši od 0,1%. OTU – operacijska taksonomska enota (angl. *operational taxonomic unit*).

Sekvenciranje pomnožkov 16S ribosomske ribonukleinske kisline

Pri določanju bazne sestave mikrobnega odseka določenega gena največkrat določamo sestavo genov za 16S rRNA, npr. bakterij, lahko pa tudi drugih (arheje, glive, protozoi, posamezni funkcionalni geni). Prvotna obdelava pridobljenih sekvenc je v grobem sestavljena iz naslednjih sklopov.

Najprej sekvence z uporabo filtra očistimo molekularnih signalov pod mejo zahtevane kakovosti, poravnamo na referenčno poravnavo in odstranimo nebakterijske (arhejske, mitohondrijske, kloroplastne in evkariontske) sekvence ter umetne konstrukte DNA, ki so nastali kot posledica napak med potekom sekvenciranja. Težave pri razlagi rezultatov predstavljajo obdelava dobljenih branj in odprava ter popravljanje sistemskih napak, ne da bi odstranili tudi signale, ki pripadajo resničnim sekvencam. Brez pravilne obdelave lahko dobimo precejšnje podatke o raznolikosti mikrobiote v vzorcu in napačno združevanje v skupke ter napačno klasifikacijo. Temu se želimo izogniti, zato (45):

- Uporabimo filter za odstranitev napak sekvenciranja, s katerim odstranimo vse sekvence, ki niso zadoščale kriterijem. To so minimalna dolžina sekvence, maksimalna dolžina sekvence, maksimalna dolžina sekvenc z identičnimi bazami ter število sekvenc, kjer je bila med potekom sekvenciranja katera od štirih baz (adenin, timin, gvanin, citozin) dvoumno določena (angl. *ambiguous base calls*) ali pa je bil signal pod zahtevano mejo jakosti in tako program ne more jasno določiti, katera baza se nahaja na dotičnem mestu.
- Z uporabo programa (npr. UCHIME) odstranimo umetne konstrukte molekul DNA, t. i. himere, ki med potekom sekvenciranja nastanejo kot posledica združitve različnih sekvenc.
- Prepoznamo ter odstranimo sekvence, ki se niso uvrstile v preiskovano deblo mikroorganizmov, npr. med bakterije, ali so

se uvrstile kot arheje, evkarionti, kloroplasti ali pa mitohondriji.

Podatke sekvenciranja po čiščenju lahko nadalje analiziramo tudi tako, da sekvence razdelimo v operacijske taksonomske enote (angl. *operational taxonomic unit*, OTU) različnih taksonomskih resolucij (od domene do vrste, 97 % OTU). Do teh pridemo na tri načine: na osnovi podobnosti zaporedja (razponi 80–97 % identičnost sekvenc), glede na taksonomsko uvrstitev v definirane kategorije sprejete taksonomije, npr. NCBI (National Center for Biotechnology Information), Bergey, UNITE (User-friendly Nordic ITS Ectomycorrhiza) ter glede na filogenetsko drevo. Prva je filogenetsko neodvisna ali kar metoda OTU, druga je odvisna od reprezentativnih sekvenc, uvrščenih v določeno taksonomsko skupino, tretja pa je od filogenije odvisna ali kar filogenetska metoda (46–48). Prednost pristopa, ki temelji na OTU, je, da ni taksonomske pristranskosti, vendar je računsko zelo intenzivna in podvržena velikim vplivom neodstranjenih napak iz sekvenciranja. Medtem ko je filogenetski pristop uporabnejši za preučevanje podobnosti in razlik v združbi, je jasno, da je računska stopnja generiranja ogromnih filogenetskih dreves ena najbolj vprašljivih in približnih (47). Kljub temu da še ni sprejetega soglasja, katera metoda je boljša, trenutna slika v objavah kaže, da večina raziskovalcev ubira srednjo pot in v analizah pomnožkov uporablja taksonomsko klasifikacijo v obstoječe skupine. Težava, ki se pojavi, je, da je taksonomija konstrukt človeške klasifikacije in ne odraža stanja v naravi, saj število kategorij eksponentno narašča z večanjem resolucije proti ravni vrste, medtem ko na ravni sevov odstopa (slika 3). Prav tako znotraj taksonomskega nivoja niso vsi taksoni (taksonomski nivoji) definirani na enak način, ampak so nekatere skupine filigransko razdelane, čeprav med njimi na nivoju 16S rRNA ni velikih razlik.

Prosto dostopni programski platformi, ki nam omogočata izvedbo zgoraj omenjenih analiz, sta QIIME in mothur (46, 49). Razlika med platformama je predvsem v tem, da QIIME primarno temelji na filogenetski metodi, mothur pa primarno na metodi OTU, vendar omogoča vse tri (taksonomsko, filogenetsko, OTU). Obe platformi omogočata analizo raznolikosti mikrobiote in, pomembneje, omogočata izvedbo analize, s katero poskušamo pojasniti, kako so člani združbe medsebojno povezani. Razlikujeta se predvsem po tem, do kakšne mere lahko uporabnik nadzira posamezne stopnje analiz. QIIME izvaja svoje analize v programskem jeziku python, medtem ko je mothur napisan v preglednem programskem jeziku C++, kjer uporabnik sam sprejema odločitve in nastavlja parametre posameznih stopenj analiz, za kar pa je potrebnega več znanja in izkušenj.

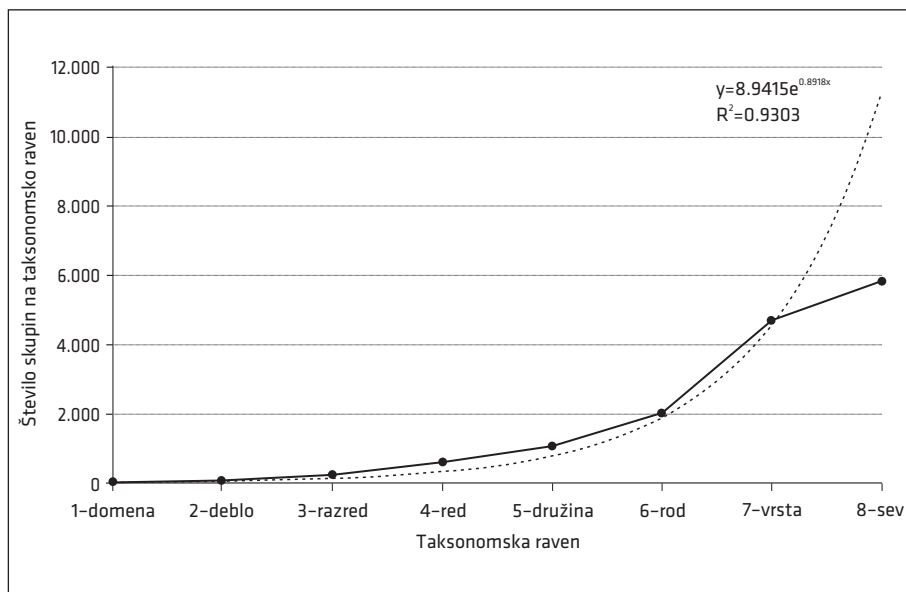
Za prepoznavanje in številčno določanje zastopanosti posameznih taksonov v preiskovani mikrobnii združbi lahko

v prvem koraku očiščene sekvence sedaj razvrstimo z razvrščevalcem rRNA. Primer je naivni Bayesov razvrščevalce rRNA, ki je del baze RDP (50, 51). V uporabi so še ostale baze podatkov: Greengenes, SILVA in NCBI, med katerimi se stopnja ažuriranosti razlikuje (52–54). Prav slednje se pogosteje izpostavlja kot veliko težavo, predvsem pri podatkovni bazi Greengenes, ki je bila zadnjikrat osvežena maja 2013, in tako predstavlja precej zastarelo sliko taksonomskih razvrstitev.

Ne nazadnje, na enak način, kot analiziramo sekvence 16S ali 18S rRNA ali ITS, lahko analiziramo tudi sekvence, pridobljene iz globokega sekvenciranja funkcionalnih genov (38).

Sekvenciranje metagenomov

Določanje zaporedji genov 16S rRNA zagotavlja veliko podatkov o preiskovani mikrobnii združbi, vendar je glavna težava v tem, da je le del gena za 16S rRNA pomnožen in sekvenciran. Z razvojem tehnologij sek-

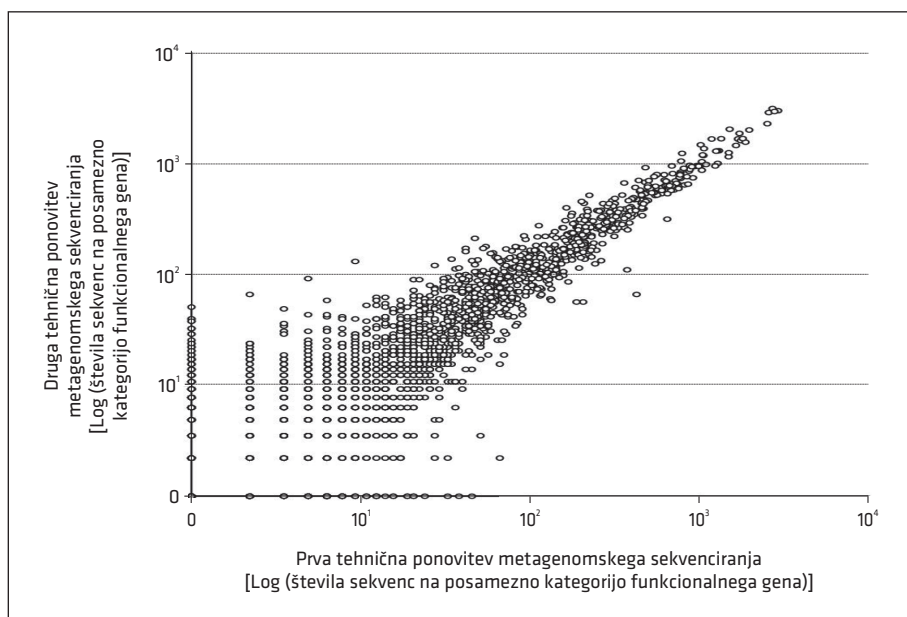


Slika 3. Odnos med številom skupin na določeni taksonomski ravni v odvisnosti od izbire taksonomske ravni. Raven seva odstopa od splošnega eksponentalnega naraščanja števila taksonov v posamezni kategoriji. R^2 – regresijski koeficient.

venciranja se je povečala količina pridobljenih podatkov in zmanjšali so se stroški izvedbe take analize. Zaradi tega čedalje več raziskav vključuje sekvenciranje celotnega metagenoma, torej ugotavljamo nukleotidno zaporedje fragmentov mikrobnih genov, ki so zbrani v skupku vseh genomov preiskovane mikrobnе združbe. Takšno sekvenciranje omogoča anotacijo večine najbolj zastopanih mikrobnih genov znotraj vzorca, od katerih lahko večji del predstavlja gospodinjiski geni mikroorganizmov, ki so nujni za preživetje in so kot takšni ohranjeni pri večini mikroorganizmov. Z izvedbo sekvenciranja metagenoma tako opredelimo tudi funkcionalno vlogo mikrobnе združbe v določenem ekosistemu in izvemo, ali so spremembe v sestavi mikrobnе združbe vzrok ali posledica npr. določenega bolezenskega stanja (42, 55). Podatki metagenomskih raziskav so pridobljeni v velikih količinah in zelo razdrobljeni, kar predstavlja velik izziv pri iskanju, zbiranju in predelovanju koristnih bioloških podat-

kov (56, 57). Primer je sekvenciranje metagenoma človeškega črevesnega mikrobioma, kjer je bilo prepoznanih 3.300.000 genov, sestavljenih iz 567,7 giga baznih parov sekvenciranih podatkov (4). Dodaten vpogled v delovanje in domet metagenomskih analiz nam pokaže tudi enostavna povezanost med tehničnima ponovitvama sekvenciranja istega vzorca, ki pokaže, da je za kakovostne analize potrebnih precej več sekvenc na posamezno kategorijo zaznanega funkcionalnega gena (slika 4). Pri nizkem številu sekvenc na kategorijo gena veliko skupin genov namreč zaznamo v eni od ponovitev sekvenciranja, v drugi pa sploh ne. To je pokazatelj, da se limite zaznavanja in kvantifikacije sekvenciranja genov iz določenih kategorij funkcionalnih genov med seboj razlikujejo in jih v praksi ne znamo dobro nadzorovati.

Metagenomska analiza je sestavljena iz več korakov. Po sekvenciranju je treba pridobljene odčitke najprej očistiti in nato zložiti v večje skupke (angl. *contigs*). Odvisno



Slika 4. Povezanost med številom sekvenc na posamezno kategorijo funkcionalnega gena med dvema tehničnima ponovitvama sekvenciranja istega vzorca.

od naših podatkov sestavljanje opravimo *de novo* ali glede na referenco. Slednje je pri analizah kompleksnih metagenomov težavno, saj pri sestavljanju metagenomov praviloma ne vemo, katerim mikroorganizmom sekvence pripadajo. Zato se načeloma uporabljajo od reference neodvisni pristopi. Skupke genov grupiramo v »draft genome«, napovemo kodirajoče in nekodirajoče gene ter opravimo funkcionalno anotacijo teh s primerjavo s podatkovnimi bazami. Na koncu sledi statistična obdelava podatkov in razlaga rezultatov (58). Izbira programov za izvedbo analize metagenomskega sekvenciranja je sedaj še vedno v fazi preverjanja sistemskega vpliva glede na izbiro določenega programa, s skupnim ciljem zmanjševanja algoritemskega šuma in povečevanja standardizacije protokolov za analizo podatkov, kar bi nas v idealnem primeru pripeljalo do primerljivosti podatkov med različnimi raziskavami, ne glede na to, kateri program oz. protokol je bil uporabljen pri analizi.

Pred začetkom bioinformacijske analize moramo najprej preveriti kakovost dobljenih sekvenc. Podatek o tem je kodiran v FASTQ formatu sekvenc, ki nam poleg bazne sestave pove tudi verjetnost, da je določena baza na določenem mestu v zaporedju napačna. Orodja, ki omogočajo analizo in prikaz razporeditev napak teh verjetnosti, so NGS QC Toolkit, Kraken in HTQC (59–61). V koraku filtriranja sekvenc odstranimo dvojnike sekvenc, artefakte in nukleotidne baze z nizko kakovostjo ter gostiteljeve sekvence. Gostiteljevo DNA prepoznavamo z orodjem, ki poišče ujemanje z gostiteljevo DNA na podlagi referenčnega genoma. Primera orodij za odstranjevanje evkariontskih genomskih zaporedij DNA sta Eu-Detect in DeConseq (62, 63).

V naslednjem koraku očiščene sekvence združimo v skupke. Z vidika računske moči ta stopnja predstavlja ozko grlo analize in ni popolnoma zanesljiva, saj so metagenomski podatki zelo zgoščeni in krat-

kih dolžin, kar pa predstavlja visoko verjetnost za napako. Obstaja več programov za sestavljanje odčitkov. Programi, kot sta Velvet assembler in SOAPdenovo, so bili optimizirani za krajše odčitke, ki jih proizvaja sekvenciranje naslednje generacije z uporabo grafov De Bruijn (64). Pri sestavljanju težave povzročajo ponavljajoče se sekvence DNA, predvsem zaradi razlike v relativni številčnosti vrst, ki so prisotne v vzorcu, in nastanek himernih skupkov, kjer pride do sestavljanja odčitkov iz več kot ene mikrobnе vrste (65). Pri sestavljanju si lahko pomagamo z uporabo referenčnih genomov, ki omogočajo sestavljanje čedalje večjega števila mikrobnih vrst, saj narašča število mikrobnih debel, za katere so sekvencirani genomi dostopni. Kljub temu težavo v tem koraku lahko predstavljajo pomanjkljivo sestavljeni referenčni genomi, katerih anotacije se skozi čas spreminjajo, zato se preferenčno v praksi uporabljajo programi, ki temeljijo na analizi De Bruijnovih grafov (65, 66).

Sestavljanju sledi napoved genov oz. označitev kodirajočih regij v sestavljenih skupkih in anotacija. Napoved genov lahko opravimo na dva načina (65). Prepoznava genov v prvem pristopu temelji na homologiji z geni, katerih zaporedja so že javno dostopna v podatkovnih bazah. Tako pregledamo funkcionalne motive in celične lokacijske signale za napovedane beljakovinske sekvence z orodji, kot npr. PRIAM za encimsko uvrščanje, HMM-Pfam in TIGRFAM za funkcionalne motive, TMHMM za prepoznavanje transmembranskih potencialnih domen, ter z uporabo brskalnika BLAST, kjer za referenco uporabimo nukleotidno in beljakovinsko bazo PANDA (67–70). To vrsto pristopa uporablja program MEGAN (71, 72). Pri drugem pristopu se uporabljajo bistvene značilnosti zaporedja za napoved kodirajočih regij, ki temeljijo na sklopu genov iz sorodnih organizmov. Takšen pristop je implementiran v programih, kot sta GeneMark in GLIMMER (73). Glavna prednost

take napovedi je, da omogoča odkrivanje kodirajočih regij, ki nimajo homolognih zaporedij v podatkovnih bazah. Najbolj natančno napovedovanje pa opravimo, ko imamo na voljo velike regije sosednje genomske DNA za primerjavo (57). Vseeno pa ni nič nenavadnega, če delež neanotiranih zaporedij v metagenomu predstavlja tudi 60 % vseh sekvenc tega vzorca. Tudi podatkovne baze znanih beljakovin se neprestano razvijajo in dopolnjujejo, kar kaže, da je posodabljanje podatkovnih baz nova prioriteta pri analizah metagenomskih podatkov na strežnikih velikih zmogljivosti.

Da bi povezali raznolikost mikrobne združbe in njeno funkcijo v metagenomih, je treba sekvence spojit. Spajanje (angl. *binning*) je proces povezovanja sekvenc z določenim organizmom (65). Pri spajanju, ki temelji na podobnosti, z metodo BLAST iščemo filogenetske označevalce ali podobna zaporedja v obstoječih podatkovnih bazah. Rezultate iz baze BLAST uvozimo neposredno v program MEGAN, kjer sekvence z uporabo baze podatkov NCBI taksonomsko uvrstimo in nato opravimo še funkcionalno analizo in napoved predvidenih presnovnih poti z uporabo sistema razvrščanja SEED ali KEGG (71, 72, 74, 75). V uporabi je tudi orodje PhymmBL, ki uporablja interpolirane Markove modele za dodelitev ali nakazovanje vloge branj sekvenciranja (57). MetaPhlAn in AMPHORA sta dve metodi, ki za ocenjevanje relativne obilnosti organizmov uporabljata edinstvene označevalce taksonomskih skupin (76). Ko so sekvence spojene, je mogoče izvesti primerjalno analizo.

Ogromna količina eksponentno rastočih metagenomskih podatkov in pripadajočih metapodatkov predstavlja izjemen izziv, ki pa ima zelo velik potencial za razumevanje medsebojnega delovanja mikrobov ter medsebojnega delovanja med mikrobi in gostiteljem na različnih nivojih, ki jih pokriva sistemska medicina. Metapodatki vključujejo podatke o poskusu, preiskovancih, kemijske/

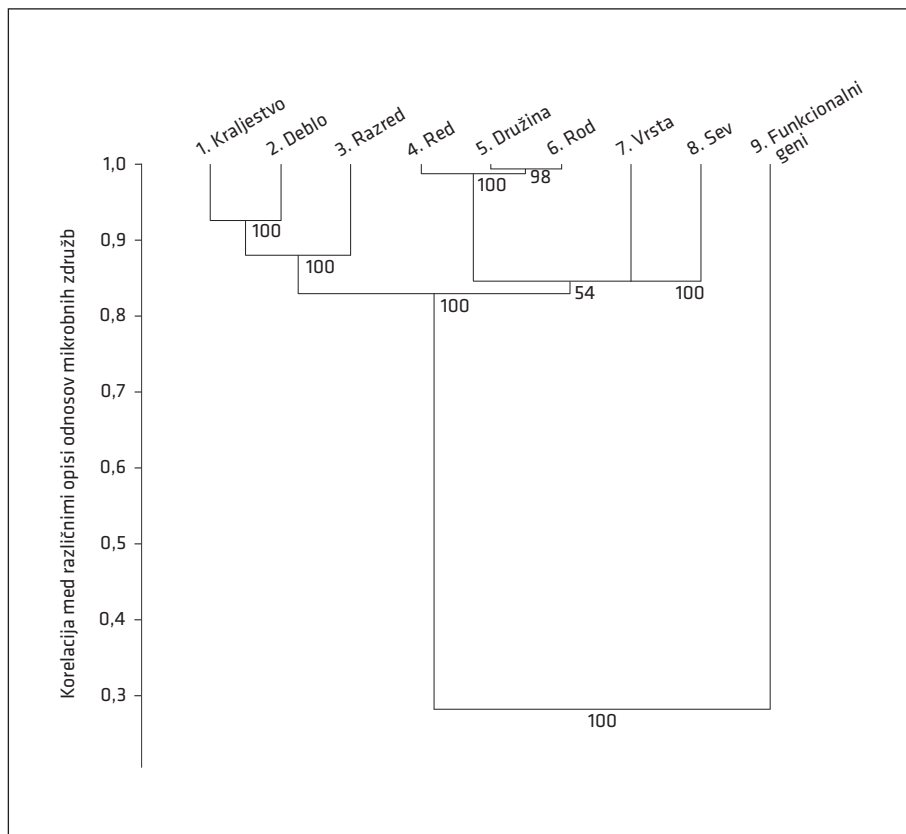
okoljske lastnosti vzorca, fizične podatke o mestu in metodologiji vzorčenja itd. in so nujno potrebni, tako za zagotavljanje ponovljivosti analize kot tudi za njeno uspešnost. Primer orodja za združitev zaporedij DNA in metapodatkov, ki omogočajo primerjalne analize različnih naborov podatkov z uporabo ekoloških indeksov, je MG-RAST (77). Danes, 10 let od ustanovitve, strežnik vsebuje 135,08 tera baznih parov oz. 286.340 metagenomov s 1.024 milijardami sekvenc. Server omogoča tudi anotacijo, izračun taksonomske porazdelitve vrst, številčnosti in α -raznolikosti ter sestave napovedanih kodirajočih regij genov v funkcionalne kategorije in podsisteme. Prav tako vsebuje orodja za primerjavo in vizualizacijo podatkov tako iz lastnih kot tudi iz prej naloženih baz podatkov. Zato taka integracija računskih orodij s shranjevanjem podatkov predstavlja infrastrukturo za metagenomiko in metatranskriptomiko na nivoju urejenosti, kot jo je včasih pomenila uporaba NCBI GeneBank za analize posameznih sekvenc, le da je sedaj raven kompleksnosti nekaj stopenj višja. Zaradi poenotene analize so rezultati vsebinsko bolj primerljivi med različnimi raziskavami, saj je analitski šum občutno zmanjšan. Sistem IMG/M tudi zagotavlja zbirko orodij za funkcionalno analizo mikrobnih združb, ki temelji na njihovem metagenomskem zaporedju ter na genomskem zaporedju referenčnih izolatov, ki so vključeni v sistem IMG ter v projekt GEBA (Genomic Encyclopedia of Bacteria and Archaea) (78). Zaporedje ukazov in orodij za anotacijo posameznih branj ali pa skupkov branj, pridobljenih z metagenomskim sekvenciranjem, predlaga tudi Inštitut J. Craig Venter (79). Tako postajajo orodja, ki so bila namenjena hkratnim analizam taksonomskega in funkcionalnega opisa mikrobiote v drugih okoljih posredno vir informacij in podatkov za analize, ki vključujejo podatke z več nivojev človeškega telesa, torej sistemske in bolj personalizirane medicine, ki se analizirajo v sklopu projektov,

kot je npr. CA15120 – Open Multiscale Systems Medicine (80). Hkrati nam za razvoj novih pristopov na področju mikrofluidike služi tudi PortASAP (81).

Seveda pa ravno uporaba istih podatkov na različnih taksonomskih nivojih vodi v začetno zmedo, ko uporabniki še ne sprejemajo dejstva, da analize istih podatkov na različnih nivojih taksonomske ali funkcionalne resolucije lahko generirajo zelo različne odgovore in odnose med vzorci kot tudi med preiskovanimi skupinami, ki jim ti vzorci pripadajo (slika 5).

Statistična analiza

Pri preučevanju raznolikosti mikrobiote želimo izvedeti, koliko različnih članov je v posamezni združbi (α -raznolikost). To lahko predstavimo na grafu z rarefakcijsko krivuljo, kjer je število v vzorcu odkritih taksonov funkcija števila sekvenc (slika 2). Na ta način opišemo bogatost združbe in preverimo, ali smo zajeli celotno raznolikost vzorca. V tem primeru krivulja doseže plato, kar pomeni, da se z večanjem števila sekvenc število taksonov ne veča več. Kazalca α -raznolikosti sta tudi Chao1, ki s pomočjo ekstrapolacije izračunava vrstno bogatost,

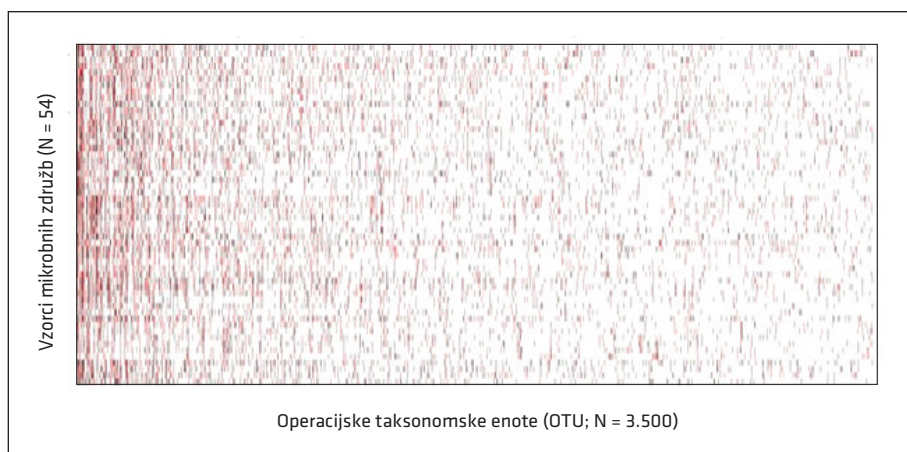


Slika 5. Povezava med opisi odnosov mikrobnih združb 40 metagenomov prebavnega trakta. Metagenome smo analizirali na različnih taksonomskih in funkcionalnih nivojih in na vsakem nivoju izračunali distančne matrike razdalj med posameznimi vzorci. Dendrogram prikazuje korelacije med temi matrikami, kako se z večanjem taksonomske resolucije spreminjajo odnosi med vzorci znotraj posameznega nivoja, predvsem pa ilustrira nizko povezavo med taksonomskim in funkcionalnim nivojem obravnavanih metagenomov. Številke na vejiščih kažejo podporo vejanja (angl. *bootstrap*).

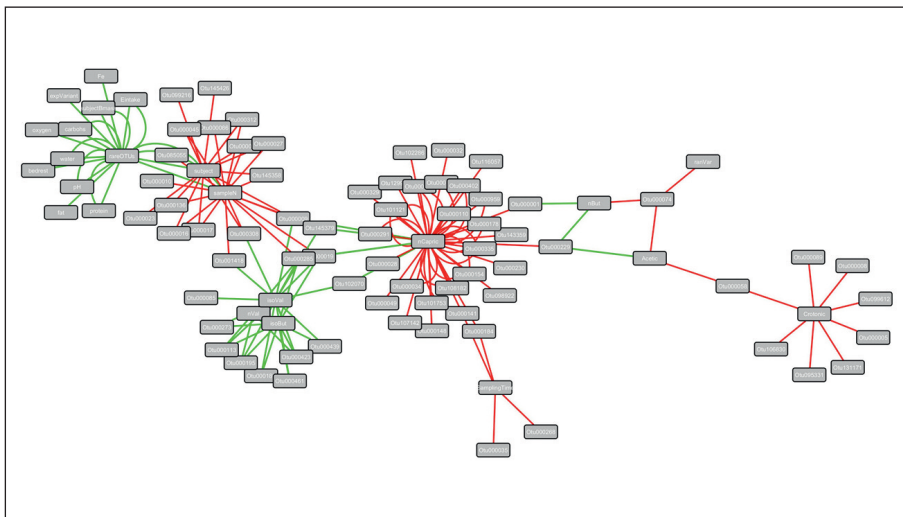
in Simpson, ki odraža število taksonov, kar opredelimo z izrazom bogatost združbe, ter relativno zastopanost taksonov v vzorcu, kar opredelimo z izrazom enakomernost združbe (82–84). Težava pri analizi so velike asimetrične matrike (majhno število vzorcev in veliko število kategorij mikroorganizmov) z velikim številom ničel (slika 6).

Za opis razlik ali podobnosti med združbami (β -raznolikost) uporabimo kazalce podobnosti, s katerimi izračunamo matriko razdalj, to pa nato uporabimo za grafični prikaz uvrščanja združb v skupine. Pri tem uporabljamo metode, ki za izračun matrike razdalj in testiranje značilnosti razlik uporabljajo evolucijsko povezanost zaporedij, npr. metoda UniFrac, ter kazalce raznolikosti kot npr. Bray-Curtis, Morisita-Horn in Sörensen (47, 83). Nadalje s testom HOMOVA testiramo, ali je genetska pestrost med dvema združbama homogena in s testom analize molekularne variance AMOVA preverimo, ali je genetsko odvisna pestrost med dvema ali več mikrobnimi združbami različna od pestrosti vseh združb skupaj (38–40,

84–86). Kadar primerjamo več skupin vzorcev, moramo opraviti tudi popravek večkratnih primerjav (87, 88). Prav tako lahko s pristopi strojnega učenja, kot so umetne nevronske mreže, naključni gozd (angl. *random forest*), testi Lefse, Metastats in indikatorske vrste prepoznamo taksonomske ali funkcionalne skupine, ki se statistično značilno razlikujejo med vzorci (38–40, 89–91). S testom AWKS lahko testiramo prisotnost taksonomskih ali funkcionalnih skupin v različnih vzorcih in to grafično predstavimo na osnovi podatkov o prisotnosti, številčnosti in pogostosti preiskovanih skupin v vzorcih (39, 92). Za grafični prikaz raznolikosti lahko uporabimo metodo glavnih komponent ali pa nemetrično večdimenzionalno lestvičenje, ki ga lahko med drugim izvedemo s paketom vegan v programskem okolju R (93). Ravno tako lahko razširimo naše analize na analize metabolnih mrež in mrež sopojavnosti mikroorganizmov ali funkcionalnih genov z določenimi lastnostmi gostitelja ali njegovega okolja (slika 7).



Slika 6. Pregled zastopanosti in razporeditve prisotnosti in odsotnosti sekvenc po prvih 3.500 najbolj zastopanih operativnih taksonomskih enotah v 54 vzorcih. Najbolj zastopane skupine, ki so prisotne v večini vzorcev z največjim številom, so obarvane rdeče (levo), čedalje manj zastopane skupine so obarvane sivo, bela polja prikazujejo odsotnost določene operativne taksonomske enote v določenem vzorcu. Sama podolgovata oblika matrike z naraščajočim deležem belih lis v desno smer najbolj prikaže omenjeno numerično asimetrijo obravnavanih matrik podatkov. Za primerjavo glej sliko 2. OTU – operacijska taksonomska enota (angl. *operational taxonomic unit*).



Slika 7. Primer metabolne mreže mikrobnih operativnih taksonomskih enot s parametri mikrobnega okolja v prebavnem traktu. Z rdečo in zeleno barvo so označene statistično značilne negativne in pozitivne povezave med metaboliti v okolju ter mikrobnimi operativnimi taksonomskimi enotami. S poglobljenimi analizami kompleksnih grafov lahko ugotovimo, kateri mikroorganizmi ali njihovi funkcionalni geni so ključni pri medsebojnih povezavah znotraj mikrobnih združb, kateri okoljski parametri ključno vplivajo (pozitivno ali negativno) na določene mikrobne skupine ter kateri parametri so ključni za razlikovanje med posameznimi skupinami preiskovancev. OTU – operacijska taksonomska enota (angl. *operational taxonomic unit*).

Pri celotni analizi podatkov se je treba zavedati omejitev, ki izvirajo iz (92):

- narave podatkov,
- tehnološke (ne)ponovljivosti sekvenciranja, povezane z najmanjšimi preiskovanimi skupinami, ki jih še lahko natančno določimo z uporabljenim analitskim pristopom in so opisane z:
 - limito sposobnosti zaznave,
 - limito sposobnosti kvantifikacije,
 - limito zaznavanja praznih skupin in
 - limito linearnega odziva za posamezno taksonomsko ali funkcionalno skupino,
- neposredne neprimerljivosti postopkov in približne ocenitve posameznih algoritmov ter
- razvoja statističnih metod, ki zagotavljajo določeno statistično moč raziskav.

Narava podatkov nam kaže presenetljivo ugotovitev, da imamo lahko na nivoju taksonomskih analiz velike razlike med proučevanimi skupinami preiskovancev, med-

tem ko mikrobne združbe na nivoju funkcionalnih genov vsebujejo praktično identične funkcionalne gene (95). Prav tako ugotovimo, da so rutinske velikosti kohort, ki se uporabljajo v medicini za mikrobiološke raziskave z uporabo sekvenciranja tarčnih filogenetskih genov v splošnem premajhne. Za to, da bi lahko ločili centriodi oz. središčni točki opisanih mikrobnih združb med zdravimi in debelimi preiskovanci za 1 %, bi morali v vsaki skupini uporabiti več kot 2.000 preiskovancev (96). Zato uporaba le nekaj pet ali deset preiskovancev z zelo različnimi prehranskimi, življenjskimi navadami, cirkadianimi ritmi, socialnimi nivoji in osebno zgodovino, kot je pogosto zaslediti v medicinski literaturi, enostavno ne zadostuje za poglobljene raziskave, hkrati pa kaže, da nekateri parametri, ki jih spremljajo, morda niti nimajo tako obsežnega vpliva. Tako se npr. kaže, da so se spremembe v človeški fiziologiji zgodile dva do tri tedne prej, preden je prišlo do konsistent-

nih sprememb v strukturi mikrobnih združb ali metagenomskem funkcionalnem opisu mikrobnih združb, hkrati pa je bilo na metabolomskem nivoju možno zaznati spremembe mikrobne presnove veliko prej, torej sočasno s spremembami v človeški fiziologiji (38–40). Iz tega bi lahko izpeljali enostaven predlog, da je pri kompleksnih bolezenskih stanjih pomembnejše, kaj mikroorganizmi počnejo na metabolnem nivoju, kot pa njihova taksonomska uvrstitev.

Uporaba začetnih oligonukleotidov pri globokem sekvenciranju je tudi povzročila, da dolgo časa ni bilo nobenega napredka pri odkrivanju še preostalih mikrobnih skupin. Namesto velikega števila večinoma izmišljenih ocen raznolikosti mikrobnih skupin iz sekvenciranja pomnožkov je ravno metagenomika omogočila odkrivanje celih družin bakterij in arhej, ki jih do takrat ni bilo možno opisati, saj se vezavna mesta za začetne oligonukleotide v PCR enostavno razlikujejo od znanih vezavnih mest in jih torej nismo mogli zaznati s PCR (95). Ravno kombinacija globokega sekvenciranja celotnih metagenomov nam danes omogoča rekonstrukcijo »draft genomov« mikroorganizmov brez gojenja in njihovo evolucijsko analizo v kontekstu do sedaj znanih genomov, razvoja otokov znotraj genomov, horizontalnih prenosov ter regulacije ekspresije in presnove.

Razvoj algoritmov je pripeljal celotno skupnost do točke zavedanja raznolikosti v rezultatih, ki je posledica uporabe različnih algoritmov. Ni presenetljivo, da potekajo celotne raziskave, znotraj katerih primerjajo različne algoritme z istimi podatki, z namenom standardizacije analitskih poti in izborom algoritmov, ki dajejo najboljše rezultate (96, 97).

Razvoj statističnih metod kaže, da živimo v izredno zanimivih časih, ko se tehnološki razvoj iz analitske kemije in mikrofluidike začne odražati tudi na količini podatkov v mikrobiologiji, s čimer so povezani tudi zelo pomembni preboji pri uporabi statistič-

nih metod pri analizi tovrstnih podatkov. Tipi izvedenih analiz se sedaj premikajo s področja GWAS (angl. *genome wide association studies*) na področja, kjer se metagenomski, metabolomski in genomski podatki integrirajo znotraj skupine ter med skupinami podatkov. Zato mikrobiologija kot taka danes predstavlja le eno izmed ravnih analiz kompleksnih sistemov, kot je človek. V takem sistemu medsebojno reagirajo genom, transkriptom, proteom in metabolom človeka, z metagenomi, metatranskriptomi, metaproteomi in metametabolomi mikrobnih združb ter njihovimi kompleksnimi ekstracelularnimi vezikli, zunajcelično DNA in mikro RNA. Odzivi sistema se spreminjajo skozi prostor in čas, v odvisnosti od aktivnosti, prehrane, cirkadianega ritma in drugih lastnosti gostitelja.

Zaradi kompleksnosti analiz nam napredek v tem trenutku omogoča le pristop od zgoraj navzdol, v katerem spremljamo množice podatkov na vseh teh nivojih ter jih integriramo v skupen model celotnega sistema (38–40, 98–100). Potrditveni faktorialni pristopi od spodaj navzgor pa so izvedeni v nadzorovanih eksperimentih, kjer množice prej spremenljivih parametrov lahko nadzorujemo in ohranjamo nespremenljive ter izluščimo vpliv posameznih spremenljivk, prepoznanih v sklopu pristopa od zgoraj navzdol (101).

ZAKLJUČEK

Med metodami za opredeljevanje sestave mikrobne združbe v prebavnem traktu človeka najbolj zanesljive in povedne podatke ponuja sekvenciranje. Med različnimi izvedbami sekvenciranja se najpogosteje uporablja sekvenciranje informativnih delov mikrobnih genomov. Za uspešno in hitro izvedbo analize so med drugimi ključni dejavniki: velikost vzorca, ustrezno ravnanje z vzorci, uporaba kontrol, onesnaženje z gostiteljevo DNA ali DNA drugih vzorcev ali med potjo odvzema, ekvimolarna razdelitev količine DNA pri več vzorcih in nazadnje

dovolj velika računska moč za izvedbo bioinformatičnih in statističnih analiz. Kot slabost se pri preučevanju večjega števila vzorcev pokaže velik finančni vložek, ki je potreben za izvedbo analize. V primeru, da velik finančni zalogaj ni omejitev in da pričakovano onesnaženje z gostiteljevo DNA ni preveliko, potem je smiselno na izbranih vzorcih izvesti sekvenciranje metagenomov. Tako pridemo do dodatnih taksonomskih in funkcionalnih napovedi. Orodij, ki omogočajo obdelavo metagenomskih podatkov, je veliko, saj je dotično področje izredno aktivno in se hitro razvija. Kljub temu do sedaj še ni razvitega programa, ki bi omogočal poenoteno analizo podatkov sekvenciranja celotnega genoma. Slednje pogosto privede do tega, da je dobljene rezultate v različnih raziskavah zelo težko primerjati med sabo.

Zaradi nepredstavljivega razvoja tehnik, pristopov, statistike ter ne nazadnje načina razmišljanja zato niti ni več presenetljivo, da se v skupnosti pojavlja občutek, da tovrstne analize niso več del mikrobiologije. To je v bistvu napačen okvir razmišljanja, ki predvsem zavrača spremembe na področju mikrobiologije. Če imamo pred očmi težave Kocha in Pasteurja pri uveljavljanju znanstvenega mikrobiološkega načina raz-

mišljanja s percepcijami kemikov, fizikov in medicincev takratnega časa, se ne moremo izogniti spoznanju, da je mikrobiologija tehnološko podprta in poganjana veda, ki se plemeniti s prestopanjem psevdotradicionalnih okvirjev gojenja, z razvojem lastnih ter s sprejemanjem idej z drugih področij znanosti. Na enak način je v preteklosti sprejela mikroskopijo od astronomije ter DGGE iz medicinske analize mutacij, tako mikrofluidiko iz kemije, strojno krmiljenje iz elektrotehnike, robote iz strojništva, bioinformatiko in HPCC od računalništva ter neparametrično vejo analiz iz statistike. Šele skupek znanj z drugih področij je tako omogočil premik mikrobiologije naprej s področij, kjer je koristno delovala preteklo stoletje, na področja, kjer je njena pomoč še toliko bolj potrebna: sladkorna bolezen tipa 2, astma, prezgodnji porod, alergije, kronična obstruktivna pljučna bolezen, debelost, presnovni sindrom, depresija itd. Prav povezava znanj z različnih področij, ki obravnavajo različne velikostne razrede, pa ponuja možnosti za bolj ciljane analize posameznih primerov ter njihovo bolj individualno obravnavo. Na ta področja vstopajo nove tehnologije s področja sekvenciranja beljakovin, oligosaharidov, maščob in drugih kompleksnih molekul.

LITERATURA

1. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001; 292 (5519): 1115–8.
2. Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, et al. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol*. 2012; 10 (8): 575–82.
3. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007; 449 (7164): 804–10.
4. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464 (7285): 59–65.
5. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 308 (5728): 1635–8.
6. Amann RI, Ludwig W, Schleifer KH. Phylogenetic identification and *in situ* detection of individual microbial cells without cultivation. *Microbiol Rev*. 1995; 59 (1): 143–69.
7. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EM. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9 (6): 312–22.
8. Kolbert CP, Persing DH. Ribosomal DNA sequencing as a tool for identification of bacterial pathogens. *Curr Opin Microbiol*. 1999; 2 (3): 299–305.
9. Fischer SG, Lerman LS. DNA fragments differing by single base-pair substitutions are separated in denaturing gradient gels: correspondence with melting theory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983; 80 (6): 1579–83.
10. Muyzer G, Smalla K. Application of denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) and temperature gradient gel electrophoresis (TGGE) in microbial ecology. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1998; 73 (1): 127–41.
11. Osborn AM, Moore ER, Timmis KN. An evaluation of terminal-restriction fragment length polymorphism (T-RFLP) analysis for the study of microbial community structure and dynamics. *Environ Microbiol*. 2000; 2 (1): 39–50.
12. Stres B. The first decade of terminal restriction fragment length polymorphism (T-RFLP) in microbial ecology. *Acta Agriculturae Slovenica*. 2006; 88 (2): 65–73.
13. Fisher MM, Triplett EW. Automated approach for ribosomal intergenic spacer analysis of microbial diversity and its application to freshwater bacterial communities. *Appl Environ Microbiol*. 1999; 65 (10): 4630–6.
14. Franke-Whittle IH, Manici LM, Insam H, et al. Rhizosphere bacteria and fungi associated with plant growth in soils of three replanted apple orchards. *Plant and Soil*. 2015; 395 (1–2): 317–33.
15. Palmer C, Bik EM, Eisen MB, et al. Rapid quantitative profiling of complex microbial populations. *Nucleic Acids Res*. 2006; 34 (1): e5.
16. Novak D, Franke-Whittle IH, Pirc ET, et al. Biotic and abiotic processes contribute to successful anaerobic degradation of cyanide by UASB reactor biomass treating brewery waste water. *Water Res*. 2013; 47 (11): 3644–53.
17. Carey CM, Kirk JL, Ojha S, et al. Current and future uses of real-time polymerase chain reaction and microarrays in the study of intestinal microbiota, and probiotic use and effectiveness. *Can J Microbiol*. 2007; 53 (5): 537–50.
18. Henry S, Bru D, Stres B, et al. Quantitative detection of the *nosZ* gene, encoding nitrous oxide reductase, and comparison of the abundances of 16S rRNA, *narG*, *nirK*, and *nosZ* genes in soils. *Appl Environ Microbiol*. 2006; 72 (8): 5181–9.
19. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: the history of sequencing DNA. *Genomics*. 2016; 107 (1): 1–8.
20. Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD. Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. *Clin Chem*. 2009; 55 (4): 641–58.
21. Holley RW, Apgar J, Merrill SH, et al. Nucleotide and oligonucleotide compositions of the alanine-, valine-, and tyrosine-acceptor soluble ribonucleic acids of yeast. *J Am Chem Soc*. 1961; 83 (23): 4861–2.
22. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977; 74 (12): 5463–7.
23. NHGRI: The cost of sequencing a human genome [internet]. National Human Genome Research Institute; [citirano 2017 Apr 20]. Dosegljivo na: <https://www.genome.gov/sequencingcosts>
24. Chaucheyras-Durand F, Ossa F. The rumen microbiome: abundance, diversity, and new investigative tools. *The Prof Anim Sci*. 2014; 30 (1): 1–12.
25. Margulies M, Egholm M, Altman WE, et al. Genome sequencing in open microfabricated high density picoliter reactors. *Nature*. 2005; 437 (7057): 376–80.

26. Kawashima EH, Farinelli L, Mayer P. Method of nucleic acid amplification. Google patents [internet]. 2005; 8476044: B2.
27. Mardis ER. Next-generation DNA sequencing methods. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008; 9: 387–402.
28. Rusk N. Torrents of sequence. *Nature Methods.* 2010; 8: 44.
29. Valouev, A, Ichikawa J, Tonthat T, et al. A high-resolution, nucleosome position map of *C. elegans* reveals a lack of universal sequence-dictated positioning. *Genome Res.* 2008; 18 (7): 1051–63.
30. Schuster SC. Next-generation sequencing transforms today's biology. *Nat Methods.* 2008; 5 (1): 16–8.
31. Porreca GJ. Genome sequencing on nanoballs. *Nature Biotech.* 2010; 28 (1): 43–4.
32. Drmanac R, Sparks AB, Callow MJ, et al. Human genome sequencing using unchained base reads in self-assembling DNA nanoarrays. *Science.* 2010; 327 (5961): 78–81.
33. Schadt EE, Turner S, Kasarskis A. A window into third-generation sequencing. *Hum Mol Genet.* 2010; 19 (2): 227–40.
34. Rhoads A, Au KF. PacBio sequencing and its application. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics.* 2015; 13 (5): 278–89.
35. Pathak B, Lofas H, Prasongkit J, et al. Double-functionalized nanopore-embedded gold electrodes for rapid DNA sequencing. *Appl Phys Letters.* 2012; 100 (2): 023701.
36. Korlach, J, Marks PJ, Cicero RL, et al. Selective aluminum passivation for targeted immobilization of single DNA polymerase molecules in zero-mode waveguide nanostructures. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105 (4): 1176–81.
37. dela Torre R, Larkin J, Singer A, et al. Fabrication and characterization of solid-state nanopore arrays for high-throughput DNA sequencing. *Nanotechnology.* 2012; 23 (38): 385308.
38. Sket R, Treichel N, Debevec T, et al. Hypoxia and inactivity related physiological changes (constipation, inflammation) are not reflected at the level of gut metabolites and butyrate producing microbial community: The PlanHab study. *Front Physiol.* 2017; 8: 250.
39. Sket R, Treichel N, Kublik S, et al. Hypoxia and inactivity related physiological changes precede or take place in absence of significant rearrangements in bacterial community structure: The PlanHab randomized pilot trial study. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0188556.
40. Sket R, Debevec T, Kublik S, et al. Intestinal metagenomes and metabolomes in healthy young males: inactivity and hypoxia generated negative physiological symptoms precede microbial dysbiosis. *Front Physiol.* 2018; 9: 198.
41. Bajuk J. Metaanaliza podatkov o humani mikrobioti [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2017.
42. Mende DR, Waller AS, Sunagawa S, et al. Assessment of metagenomic assembly using simulated next generation sequencing data. *PLoS One.* 2012; 9 (11): e114063.
43. Liu Y, Ferguson JF, Xue C, et al. Evaluating the impact of sequencing depth on transcriptome profiling in human adipose. *PLoS One.* 2013; 8 (6): 1–10.
44. Gill SR, Pop M, DeBoy R. T, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006; 312 (5778): 1355–9.
45. Edgar RC, Haas BJ, Clemente JC, et al. UCHIME improves sensitivity and speed of chimera detection. *Bioinformatics.* 2011; 27 (16): 2194–200.
46. Schloss PD, Westcott SL, Ryabin T, et al. Introducing mothur: open-source, platform-independent, community supported software for describing and comparing microbial communities. *Appl Environ Microbiol.* 2009; 75 (23): 7537–41.
47. Lozupone C, Knight R. UniFrac: a new phylogenetic method for comparing microbial communities. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71 (12): 8228–35.
48. Lozupone C, Lladser ME, Knights D, et al. UniFrac: an effective distance metric for microbial community comparison. *ISME J.* 2011; 5 (2): 169–72.
49. Kuczynski J, Stombaugh J, Walters WA, et al. Using QIIME to analyze 16S rRNA gene sequences from microbial communities. *Curr Protoc Bioinformatics.* 2011; 10: 934–5.
50. Wang Q, Garrity GM, Tiedje JM, et al. Naive Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73 (16): 5261–7.
51. Cole JR, Wang Q, Cardenas E, et al. The Ribosomal Database Project: improved alignments, new tools for rRNA analysis. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37 (Database issue): 141–5.
52. McDonald D, Price MN, Goodrich J, et al. An improved Greengenes taxonomy with explicit ranks for ecological and evolutionary analyses of bacteria and archaea. *ISME J.* 2012; 6 (3): 610–8.

53. Pruesse E, Quast C, Knittel K, et al. SILVA: a comprehensive online resource for quality checked and aligned ribosomal RNA sequence data compatible with ARB. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35 (21): 7188–96.
54. Federhen S. The NCBI taxonomy database. *Nucleic Acids Research.* 2012; 40: 136–43
55. Turnbaugh PJ, Gordon JL. An invitation to the marriage of metagenomics and metabolomics. *Cell.* 2008; 134 (5): 708–13.
56. Segata N, Boernigen D, Tickle TL, et al. Computational meta'omics for microbial community studies. *Mol Syst Biol.* 2013; 9 (1): 666.
57. Wooley JC, Godzik A, Friedberg I. A primer on metagenomics. *PLoS Comput Biol.* 2010; 6 (2): e1000667.
58. Thomas T, Gilbert J, Meyer F. Metagenomics – a guide from sampling to data analysis. *Microb Inform Exp.* 2012; 2: 3.
59. Patel RK, Jain M. NGS QC Toolkit: a toolkit for quality control of next generation sequencing data. *PLoS One.* 2012; 7 (2): e30619.
60. Davis MP, van Dongen S, Abreu-Goodger C, et al. Kraken: a set of tools for quality control and analysis of high-throughput sequence data. *Methods.* 2013; 63 (1): 41–9.
61. Yang X, Liu D, Liu F, et al. HTQC: a fast quality control toolkit for Illumina sequencing data. *BMC Bioinformatics.* 2013; 14: 33.
62. Mohammed MH, Chadaram S, Komanduri D, et al. Eu-Detect: an algorithm for detecting eukaryotic sequences in metagenomic data sets. *J Biosci.* 2011; 36 (4): 709–17.
63. Schmeider R, Edwards R. Fast identification and removal of sequence contamination from genomic and metagenomic datasets. *PLoS One.* 2011; 6 (3): e17288.
64. Li R, Zhu H, Ruan J, et al. *De novo* assembly of human genomes with massively parallel short read sequencing. *Genome Res.* 2010; 20 (2): 265–72.
65. Kunin V, Copeland A, Lapidus A, et al. A Bioinformatician's guide to metagenomics. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2008; 72 (4): 557–78.
66. Wang M, Ye Y, Tang H. A de Bruijn graph approach to the quantification of closely-related genomes in a microbial community. *J Comput Biol.* 2012; 19 (6): 814–25.
67. Claudel-Renard C, Chevalet C, Faraut T, et al. Enzyme-specific profiles for genome annotation: PRIAM. *Nucleic Acids Res.* 2003; 31 (22): 6633–9.
68. Bateman A, Coin L, Durbin R, et al. The Pfam protein families database. *Nucleic Acids Res.* 2004; 32 (Database issue): 138–41.
69. Haft DH, Selengut JD, White O. The TIGRFAMs database of protein families. *Nucleic Acids Res.* 2003; 31 (1): 371–3.
70. Sonnhammer EL, Von Heijne G, Krogh A. A hidden Markov model for predicting transmembrane helices in protein sequences. *Proc Int Conf Intell Syst Mol Biol.* 1998; 6: 175–82
71. Huson DH, Auch AF, Qi J, et al. MEGAN analysis of metagenomic data. *Genome Res.* 2007; 17 (3): 377–86.
72. Huson DH, Mitra S, Ruscheweyh HJ, et al. Integrative analysis of environmental sequences using MEGAN4. *Genome Res.* 2011; 21 (9): 1552–60.
73. Zhu W, Lomsadze A, Borodovsky M. *Ab initio* gene identification in metagenomic sequences. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38 (12): e132.
74. Mitra, S, Rupek P, Richter CD, et al. Functional analysis of metagenomes and metatranscriptomes using SEED and KEGG. *BMC Bioinformatics.* 2011; 12 Suppl 1: 21.
75. Kanehisa M, Goto S. KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res.* 2000; 28 (1): 27–30.
76. Segata N, Waldron L, Ballarini A, et al. Metagenomic microbial community profiling using unique clade-specific marker genes. *Nat Methods.* 2012; 9 (8): 811–4.
77. Meyer F, Paarmann D, D'Souza M, et al. The metagenomics RAST server – a public resource for the automatic phylogenetic and functional analysis of metagenomes. *BMC Bioinformatics.* 2008; 9: 386.
78. Markowitz VM, Chen IM, Chu K, et al. IMG/M: the integrated metagenome data management and comparative analysis system. *Nucleic Acids Res.* 2012; 40: 123–9.
79. Tanenbaum DM, Goll J, Murphy S, et al. The JCVI standard operating procedure for annotating prokaryotic metagenomic shotgun sequencing data. *Stand Genomic Sci.* 2010; 2 (2): 229–37.
80. CA15120 OpenMultiMed – Open Multiscale Medicine [internet]. COST European Cooperation in Science and Technology; c2012–2018 [citirano 2018 Jun 4]. Dosegljivo na: <http://openmultimed.net/>

81. PortASAP - European network for the promotion of portable, affordable and simple analytical platforms [internet]. COST European Cooperation in Science and Technology; c2012–2018 [citirano 2018 Jun 4]. Dosegljivo na: <http://portasap.eu/>
82. Chao A. Non-parametric estimation of the number of classes in a population. *Sca J Sta.* 1984; 11 (4): 265–70.
83. Magurran AE. Ecological diversity and its measurement. New York: Princeton University Press; 1988.
84. Stres B. Composition and diversity of denitrifying and total microbial community in cultivated soil with genetic markers *nosZ* and 16S rDNA [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2003.
85. Kozich JJ, Westcott SL, Baxter NT, et al. Development of a dual-index sequencing strategy and curation pipeline for analyzing amplicon sequence data on the Miseq Illumina sequencing platform. *Appl Environ Microbiol.* 2013; 79 (17): 5112–20.
86. Schloss PD. Evaluating different approaches that test whether microbial communities have the same structure. *ISME J.* 2008; 2 (3): 265–75.
87. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser.* 1995; 57 (1): 289–300.
88. Benjamini Y, Yekutieli, D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Ann Stat.* 2001; 29 (4): 1165–88.
89. Segata N, Izard J, Waldron L, et al. Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome Biol.* 2011; 12 (6): R60.
90. White JR, Nagarajan N, Pop M. Statistical methods for detecting differentially abundant features in clinical metagenomic samples. *PLoS Comput Biol.* 2009; 5 (4): e1000352.
91. Dufrene M, Legendre P. Species assemblages and indicator species: the need for a flexible asymmetrical approach. *Ecol Monogr.* 1997; 67 (3): 345–66.
92. Li K, Bihan M, Methé BA. Analyses of the stability and core taxonomic memberships of the human microbiome. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e63139.
93. Oksanen J, Blanchet FG, Kindt R, et al. Package »vegan«. Version 2.2-1 [internet]. Nairobi: World Agroforestry; c2015 [citirano 2018 Jun 4] Dosegljivo na: <http://outputs.worldagroforestry.org/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=39154>.
94. Armbruster DA, Pry T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. *Clin Biochem Rev.* 2008; 29 Suppl 1: 49–52.
95. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012; 486: 207–14.
96. Sczyrba A, Hofmann P, Belmann P, et al. Critical assessment of metagenome interpretation - a benchmark of metagenomics software. *Nat Methods.* 2017; 14 (11): 1063–71.
97. Critical Assessment of Metagenome Interpretation, CAMI Challenge [internet]. Wien: Division of Computational Systems Biology; c2017–2018 [citirano 2018 Jun 4]. Dosegljivo na: <https://data.cami-challenge.org/>
98. Sze MA, Schloss PD. Looking for a signal in the noise: revisiting obesity and the Microbiome. *MBio* 2016; 7 (4): e01018–16.
99. Cakir T, Khatibipour MJ. Metabolic network discovery by top-down and bottom-up approaches and paths for reconciliation. *Front Bioeng Biotechnol.* 2014; 2: 62.
100. Perez-Riverola Y, Baia M, Felipe da VL, et al. Discovering and linking public »omics« datasets using the omics discovery index. *Nat Biotechnol.* 2017; 35 (5): 406–9.
101. Edwards LM, Thiele I. Applying systems biology methods to the study of human physiology in extreme environments. *Extrem Physiol Med.* 2013; 2: 8.

Sandra Žunič¹

Gospa, ki ne more stopiti na nogo

V ambulantno družinskega zdravnika pride 72-letna gospa, ki ima močno otečen palec na desnem stopalu. Oteklina se je pojavila pred štirimi dnevi in se ne izboljšuje. Na nogo ne more stopiti, saj jo močno boli že ob rahlem dotiku. V zadnjem letu je imela izmenično vnetih že več sklepov na prstih rok in nog. Oteklina se je največkrat pojavila ponoči, izzvenela je približno v tednu dni. Tokrat se je ob bolečini v palcu pojavila tudi mrzlica s povišano telesno temperaturo. Ob tem ni imela znakov prehlada, prav tako ni kašljala. Pekočo bolečino ob uriniranju zanika. Gospa ima znano arterijsko hipertenzijo in srčno popuščanje. Redno prejema enalapril (zaviralec angiotenzin konvertaze), furosemid (diuretik zanke) in bisoprolol (zaviralec β -adrenergičnih receptorjev). Ob pregledu ugotovite monoartritis metatarzofalangealnega sklepa. Sklep je močno boleč, toplejši od okolice, otečen in pordel.

Vprašanja

1. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Kateri znaki in simptomi so v skladu z vašo delovno diagnozo?
3. Kakšna je etiopatogeneza bolezni?
4. Kako bi diagnosticirali bolezen?
5. Katere bolezni bi lahko diferencialnodiagnostično povzročale takšno klinično sliko?
6. Kakšno zdravljenje uvedemo?
7. Kakšna je prognoza bolezni?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Sandra Žunič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; zunicsandra23@gmail.com

Odgovori

1. Protin oz. putika. Protin nastane zaradi odlaganja uratnih kristalov v sklep in ob sklepna tkiva zaradi kronične hiperurikemije. Je najpogostejši vnetni artritis pri moških, starejših od 40 let. Pri ženskah se večinoma pojavi šele v menopavzi. V Zahodni Evropi je prevalenca bolezni med moškimi 3–6 % in 1–2 % med ženskami. Incidenca in prevalenca protina s starostjo naraščata in sta najvišji okoli 80. leta starosti. V tej starosti je prevalenca pri moških okoli 15 %, pri ženskah pa približno 6 %. Pogostejše se pojavlja pri bolnikih s boleznimi srca in žilja, kronično ledvično boleznijo in presnovnim sindromom, ki vključuje arterijsko hipertenzijo, debelost, sladkorno bolezen in hiperlipidemijo (1–3).
2. Prizadeti sklep je zelo boleč, otekel, pordel in toplejši od okolice, kar kaže na akutno vnetje. Prisotna je tudi mrzlica in povišana telesna temperatura. Bolečina se poslabša ob dotiku. Zadnje leto se pojavljajo vnetja na različnih malih sklepih, ki nastanejo v manj kot enem dnevu in se sama umirijo v enem do dveh tednih, kar je običajen potek bolezni. Vnetje prvega metatarzofalangealnega sklepa je značilno za protin. Pri 90 % bolnikov je ta vnet vsaj enkrat v poteku. Pri polovici bolnikov je to prvi znak protina. Prav tako nam na protin nakazuje tudi arterijska hipertenzija, ki je prisotna pri 74 % bolnikov s protinom. Naša bolnica jemlje tudi diuretik zanke (furosemid), ki je znan povzročitelj hiperurikemije (1,4).
3. Urat oz. sečna kislina je slabo topen končni produkt v razgradnji endogenih in eksogenih purinov. Urat se izloča skozi ledvice. Ko sta vnos in tvorba urata tako povečana, da ledvice ne zmorejo več izločiti presežkov, nastane hiperurikemija. Hiperurikemija je stanje, ko je v fizioloških pogojih serum z uratom prenasičen, torej je koncentracija urata v serumu večja od 410 mmol/l. Akutni zagon protina nastane, ko oborina kristalov mononatrijevega urata v sklepni tekočini aktivira dendritične celice in makrofage. To sproži prirojeni imunski odziv prek Tollu-podobnih receptorjev (angl. *Toll-like receptors*, TLR), ki sprožijo znotrajcelično signalno pot preko beljakovinskega kompleksa imenovanega inflammasom NLPR3. Ta omogoči nastanek interleukina-1 β (IL-1 β) in nadaljnje sproži izločanje IL-6, IL-8, kemotaktičnih dejavnikov za nevtrofilce ter tumor nekrotizirajočega dejavnika α (1, 4).
Dejavniki, ki sprožijo obarjanje uratnih kristalov, so nihanje v koncentraciji serumskega urata, acidoza, zmanjšana hidriranost sklepne hrustanca ter nizka temperatura, ki je razlog, da so največkrat prizadeti končni sklepi spodnjih okončin. Vzroke hiperurikemije in protina delimo na primarne (idiopatske) in sekundarne.

Primarni vzroki so (1, 5):

- zmanjšano izločanje urata skozi ledvice zaradi mutacij v genih za URAT1 (angl. *urate anion exchanger 1*) ali GLUT9 (angl. *glucose transporter 9*),
- zmanjšano izločanje urata skozi črevo zaradi polimorfizma gena *abcg2* (angl. *adenosine triphosphate binding cassette subfamily G member 2*),
- prekomerne tvorbe urata zaradi prirojenih motenj v presnovi urata.

V 90 % je vzrok primarne hiperurikemije zmanjšano izločanje urata skozi ledvice.

Sekundarni vzroki so (1, 5):

- prekomeren vnos hrane, ki vsebuje purine, alkohol in fruktozo,

- pridružene bolezni, ki povečajo tvorbo urata, kot so limfoproliferativne in mieloproliferativne bolezni, množični razpad celic po kemoterapiji, hemolitične anemije, luskavica in debelost,
 - pridružene bolezni in stanja, ki zmanjšajo izločanje urata npr. kronična ledvična bolezen, zastrupitev s svincem, stradanje, dehidracija, in
 - zdravila, ki zmanjšajo izločanje urata npr. zaviralci kalcija, nikotinska kislina, tiazidni diuretiki, diuretiki zanke, etambutol, nizki odmerki aspirina in pirazinamid.
4. Na protin pomislimo pri odraslih moških in ženskah v menopavzi z anamnezo prehodnega artritisa. S pomočjo točkovnika lahko ocenimo verjetnost, da je vnetje enega sklepa posledica protina. Dejavniki, ki so vključeni v točkovnik, so (1):
- moški spol (2 točki),
 - anamneza napada artritisa (2 točki),
 - začetek v manj kot enem dnevu (0,5 točke),
 - rdečina sklepa (1 točka),
 - prizadetost prvega metatarzofalangealnega sklepa (2,5 točke),
 - anamneza arterijske hipertenzije, angine pectoris, miokardnega infarkta, srčnega popuščanja, prehodnega ishemičnega napada, periferne arterijske bolezni (1,5 točke) in
 - serumska koncentracija urata nad $350 \mu\text{mol/l}$ (3,5 točke).
- Vrednotenje točkovnika: ≤ 4 točke imajo 95 % negativno napovedno vrednost, ≥ 8 točk ima 87 % pozitivno napovedno vrednost, če je število točk med 4 in 8, je treba opraviti pregled sklepne tekočine na kristale (6). Če v sklepni tekočini vnetega sklepa s polarizacijskim mikroskopom najdemo igličaste dvolomne uratne kristale, je to nedvomni dokaz protina, zato ta metoda predstavlja zlati standard v diagnostiki bolezni. Če so prisotne kontraindikacije za odvzem sklepne tekočine, si lahko pomagamo s slikovno diagnostiko. Z UZ pregledom prizadetega sklepa lahko odlaganje kristalov urata v sklepnem hrustancu zaznamo kot dvojni obris hrustanca in hiperehogene agregate brez distalne akustične sence v sklepih, sinoviji in kitah. RTG sklepa lahko pokaže gladkorobe erozije sklepov, vendar šele kasneje v poteku bolezni.
- Analiza periferne krvi pokaže zvišane kazalce vnetja in nevtrofilijo. Koncentracija serumskega urata nad $350 \mu\text{mol/l}$ povečuje verjetnost diagnoze protina (3,5 točk v točkovniku za oceno verjetnosti protina). Normalne vrednosti ne izključujejo možnosti protina. Med akutnim zagonom so vrednosti pogosto znižane, zato je priporočljivo meritve ponoviti po umiritvi vnetja. Analiza periferne krvi je uporabna predvsem za določitev delovanja ledvic in jeter, krvnega sladkorja, lipidograma, krvne slike in za opredelitev morebitnih pridruženih bolezni, kot so kronična ledvična bolezen, sladkorna bolezen, dislipidemija in mieloproliferativne bolezni, ki so dejavniki tveganja za razvoj protina (1, 5).
5. Poleg septičnega artritisa, ki je glavna diferencialna diagnoza protina, lahko podobno klinično sliko vidimo pri poškodbi sklepa, spondiloartritisu, revmatoidnem artritisu ter drugih artritisih, ki so jih povzročili kristali – take so bolezni odlaganja kalcijevega pirofosfat dihidrata (pseudoprotin), bolezni odlaganja bazičnega kalcijevega fosfata in sklepno vnetje, povzročeno s kristali glukokortikoidnih estrov. Protin lahko od ostalih stanj ločimo s pomočjo anamnestičnih podatkov. Pomembno je vprašanje o morebitnih nedavnih poškodbah vnetega sklepa. Septični artritis lahko nastane po vbodu sklepa z okuženim predmetom ali po iatrogenem vnosu mikroorganizmov, npr. z injekcijo

glukokortikoidov v sklep. Pri spondiloartritisu in revmatoidnemu artritisu pa potek ni tako buren kot pri protinu. Drugi s kristali povzročeni artritis se od protina razlikuje po mestu vnetja. Pseudoprotin najpogosteje prizadene kolena in zapestja, bazični kalcijev fosfat pa se odlaga predvsem v ramenih. Potrditev protina še ne izključuje ostalih diferencialnih diagnoz, saj so mu lahko pridružene (1, 5).

6. Akutni zagon protina lahko zdravimo z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR), glukokortikoidi (lokalno v sklep ali sistemsko) ali kolhicinom. Navadno izberemo eno od teh zdravil. Po umiritvi vnetja je cilj zmanjševanje vrednosti serumskega urata in vzdrževanje koncentracije tega pod 360 mmol/l pri bolnikih, ki tofov nimajo, in pod 300 mmol/l pri bolnikih, ki tofe imajo. Trajno zdravljenje zmanjša pogostost napadov ter posledičnih trajnih okvar. Zdravila, ki zmanjšujejo serumski urat, so zaviralec ksantinske oksidaze alopurinol in febuksostat, urikozuriki ter peglotikaza. Zadnji dve zdravili v Sloveniji nista registrirani.

Bolnici svetujemo počitek in hlajenje vnetega sklepa z ledom. Predpišemo protivnetne odmerke koksibov (tj. selektivni zaviralec ciklooksigenaze 2) npr. etorikoksib 120 mg/dan sedem dni. Če bi se odločili za zdravljenje z neselektivnimi NSAR (npr. naproksen dvakrat 500 mg/dan do umiritve vnetja, običajno v trajanju do dveh tednov), bi za zaščito želodčne sluznice dodali še zaviralec protonske črpalke. V vnet sklep bi lahko vbrizgali glukokortikoid metilprednizolon acetat, ki se uporablja za zdravljenje manjših sklepov. Za večje sklepe lahko uporabimo triamcinolon acetamid. V primeru akutnega vnetja več kot štirih sklepov in zadržkov za zdravljenje z NSAR ter v primeru prejemanja antikoagulacijskih zdravil, kar je hkrati tudi kontraindikacija za zdravljenje z NSAR, bi bilo zdravljenje z glukokortikoidi sistemsko.

Za zmanjševanje serumskega urata svetujemo zdrav način življenja in prilagodimo že obstoječe zdravljenje tako, da diuretik zanke, ki poslabša urikemijo, zamenjamo z antihipertenzivom, npr. zaviralcem receptorja za angiotenzin II (losartan), ki deluje urikozurično. Po akutnem zagonu protina uvedemo trajno zdravljenje z zaviralcem ksantinske oksidaze alopurinolom. Začnemo z odmerkom 100 mg/dan, nato odmerek zvišujemo za 100 mg na dva do pet tednov, dokler ne dosežemo ciljne vrednosti serumskega urata. Omejitev dnevnega odmerka je 900 mg, enkratnega pa 300 mg. Odmerka ne smemo spreminjati med akutnimi zagoni, ker lahko nihanje koncentracije poslabša vnetje (1, 7, 8).

7. Prognoza protina je dobra, saj je zdravljenje učinkovito. Brez ustreznega zdravljenja pa vodi v tvorbo tofov, hudo okvaro sklepov in ledvic. Pomembno je vzdrževanje serumskega urata pod ciljnimi vrednostmi, kar dosežemo z dovolj velikimi odmerki zaviralca ksantinske oksidaze. Zdravljenje protina sodi v področje delovanja družinskega zdravnika (1).

ZAHVALA

Najlepše se zahvaljujem dr. Alešu Ambrožiču, dr. med., za konstruktivne komentarje ter strokovno pomoč in podporo pri pisanju diagnostičnega izziva.

LITERATURA

1. Rotar Ž. Protin. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Buča; 2018. p. 1356–60.
2. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11 (11): 649–62.
3. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74 (4): 661–7.
4. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *The Lancet*. 2016; 388 (10055): 2039–52.
5. Abhishek A, Roddy E, Doherty M. Gout – a guide for the general and acute physicians. *Clinical Medicine*. 2017; 17 (1): 54–9.
6. Kienhorst LB, Janssens HJ, Fransen J, et al. The validation of a diagnostic rule for gout without joint fluid analysis: a prospective study. *Rheumatology*. 2015; 54 (4): 609–14.
7. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M et al. British society for rheumatology and british health professionals in rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology*. 2007; 46 (8): 1372–4.
8. Centralna baza zdravil. Alopurinol Sandoz: povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2017 [citirano 2019 May 10]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/BCD423E0DD2E06AEC12580510082FF80/\\$File/s-020105.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/BCD423E0DD2E06AEC12580510082FF80/$File/s-020105.pdf).

Skromni dokazi o koristih preprečevanja upada kognitivnih dejavnosti s pripravki vitaminov in mineralov

Cochrane Database of Systematic Reviews, november 2018

Pripravkom vitaminov in mineralov med drugim pripisujejo tudi koristi pri ohranjanju kognitivnih dejavnosti in preprečevanju pojava demence. Sistematičen pregled literature z metaanalizo izbranih raziskav, ki so ga opravili v okviru Cochrane Collaboration, pa je pokazal, da sta kakovost in količina dokazov v prid preprečevanju upada kognitivnih dejavnosti z vitamini in minerali pri posameznikih brez prehranskega pomanjkanja teh snovi zelo omejeni. Poizvedbe po elektronskih bibliografskih virih in registrih kontroliranih raziskav so razkrile le nekaj randomiziranih kontroliranih raziskav, ki so zadostila merilom kakovosti. V petih raziskavah so preučevali različ-

ne vitamine B v različnih odmerkih, rezultati pa niso pokazali, da bi jemanje vitaminov B do 24 mesecev vplivalo na rezultate testov kognitivnih sposobnosti. V nobeni raziskavi niso spremljali pojava demence. V eni raziskavi s 516 preiskovanci niso ugotovili, da bi pripravek vitamina E v treh letih zmanjšal verjetnost za napredovanje blagega upada kognitivnih dejavnosti v demenco. Analiza je zajela tudi eno raziskavo z 256 preiskovanci, v kateri so preizkušali kombinacijo vitamina E in vitamina C, in eno raziskavo s 26 preiskovanci, v kateri so preizkušali pripravek kromovega pikolinata. Dokazi o učinkovitosti so bili zelo nepričljivi in neakovostni.

Uporaba treh arterijskih koronarnih obvodov enako varna kot uporaba dveh, a ne prinaša dodatne koristi

Circulation, november 2018

Uporaba enega ali dveh arterijskih obvodov za koronarno premostitev se je uveljavila kot najpogostejši pristop pri kirurški koronarni revaskularizaciji. Dokazov o dodatni koristi pri uporabi dodatnih arterijskih obvodov je malo. Raziskovalci iz večih središč

v Kanadi so zato primerjali izide pri bolnikih, ki so jim v letih 2008–2016 v kanadski provinci Ontario opravili samo koronarno premostitveno operacijo z uporabo dveh oz. treh arterijskih presadkov.

V opazovanem obdobju so koronarno premostitveno operacijo opravili več kot 50.000 bolnikov, med katerimi so pri 8.253 bolnikih (16,4 %) uporabil dva, pri 6,1 % bolnikov pa tri arterijske obvođe. V končno analizo so tako zajeli podatke za 2.789 parov bolnikov, ki so se ujemali glede izhodiščnih demografskih in kliničnih značilnosti. Med skupinama niso ugotovili statistično značilne razlike v pogostosti večjih srčno-žilnih dogodkov ali smrti med bolnišničnim zdravljenjem. V obdobju do osem let po operaciji je bila skupna pogostost glavnih opazovanih dogodkov (smrt, neusodni

srčni infarkt, neusodna možganska kap, ponoven revaskularizacijski poseg) v skupini s tremi arterijskimi obvodmi 27 %, v skupini z dvema arterijskima obvodoma pa 25 %. Razlika ni bila statistično značilna (razmerje tveganj 1,08; 95 % interval zaupanja 0,94–1,25). Enako so ugotovili tudi v analizah pogostosti posameznih dogodkov v osmih letih. Dodatna analiza, v kateri so primerjali uporabo enega in uporabo več arterijskih obvodov pa je pokazala, da je bila koronarna premostitev z uporabo vsaj dveh arterijskih obvodov povezana z boljšimi izidi.

AHA 2018: uporaba mobilne aplikacije za obveščanje prostovoljcev poveča pogostost uporabe javno dostopnega defibrilatorja pri zastoju srca zunaj bolnišnice

American Heart Association, november 2018

Razvoj mobilnih aplikacij obeta napredek tudi na področju oživljanja po zastoju srca zunaj bolnišnice, kjer je preživetje kritično odvisno od zgodnje defibrilacije. Mobilno aplikacijo so uporabili tudi kot jedro danskega projekta Heart Runners, katerega cilj je bil povečati delež primerov zastoja srca, pri katerih na pomoč priskočijo usposobljeni prostovoljci. Aplikacija HeartRunner je večjezična mobilna aplikacija za operacijska sistema iOS in Android, ki opozori uporabnika, da je prišlo v njegovi okolici do zastoja srca. Na zemljevidu lahko najde tako lokacijo dogodka kot najbližji avtomatski zunanji defibrilator.

Raziskovalci iz več središč na Danskem so na simpoziju o oživljanju predstavili rezultate uporabe aplikacije v regiji okoli danskega glavnega mesta. V regiji, ki ima 1.800.000 prebivalcev, se je v aplikaciji registriralo približno 20.000 prostovoljcev. V primeru zastoja srca so iz odpravnega centra s pomočjo aplikacije obvestili do 20 prostovoljcev, ki so se nahajali do 1,8 km okoli kraja dogodka in jih spodbudili bodisi k izvajanju temeljnih postopkov oživljanja bodisi k uporabi javno dostopnega defibrilatorja. V analizo so bili zajeti podatki za vse primere zastoja srca v obdobju september 2017–maj 2018, pri katerih so bili

na kraj dogodka napoteni tudi uporabniki aplikacije. Uporabniki so o svoji izkušnji poročali z anketnim vprašalnikom.

V opazovanem času je prišlo do 399 primerov zastoja srca, za 313 primerov (78 %) so bili na voljo tudi podatki iz anketnega vprašalnika. Uporabnik aplikacije Heart Runner je prišel na kraj dogodka pred reševalci v 47 % primerov (147 od 313) in

v 41 % teh primerov (61 od 147) namestil javno dostopen defibrilator. V primerih, ko so uporabniki aplikacije prišli na kraj dogodka pred reševalci, je bila pogostost defibrilacije, ki so jo opravili uporabniki aplikacije ali mimoidoči, 2,5-krat večja kot v primerih, ko uporabniki aplikacije niso prišli na kraj dogodka pred reševalci.

AHA 2018: zdravljenje z ikozapent etilom zmanjša pojavnost srčno-žilnih dogodkov pri ogroženih bolnikih

American Heart Association, november 2018

Rezultati raziskave REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial), v kateri so preučevali primarno in sekundarno preprečevanje srčno-žilnih dogodkov z ikozapent etilom, so bili med najbolj pričakovanimi predstavitevami prvega dne letošnjega znanstvenega zasedanja Ameriškega združenja za srce. Proizvajalec pripravka tega visoko prečiščenega in stabilnega etilnega estra eikozapentaenoične kisline je namreč že pred tedni sporočil, da je raziskava dosegla zelo pozitiven rezultat. To je v predavanju na kongresu, dr. Deepak L. Bhatt iz bolnišnice Brigham and Women's Hospital v Bostonu.

V 473 središčih iz 11 držav so v raziskavo vključili 8.179 bolnikov, starih vsaj 45 let z obstoječo srčno-žilno boleznijo, ali vsaj 50 let s sladkorno boleznijo in vsaj še enim dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja, ki so imeli koncentracijo trigliceridov

na tešče 1,52–5,63 mmol/l in koncentracijo LDL-holesterola 1,06–2,59 mmol/l. Bolnike, ki so vsi prejeli statin z ali brez ezetimiba, so razporedili v skupini, ki sta dvojno zaslepljeno prejeli bodisi ikozapent etil (dvakrat 2 g dnevno) bodisi placebo. Glavni opazovani dogodki so bili smrt zaradi srčno-žilne bolezni, neusodni srčni infarkt, neusodna možganska kap, koronarni revaskularizacijski poseg in nestabilna angina pectoris.

V srednjem času sledenja 4,9 leta se je koncentracija trigliceridov v krvi v skupini, ki je prejela ikozapent etil znižala, v skupini, ki je prejela placebo, pa zvišala glede na izhodiščno vrednost. Koncentracija LDL-holesterola se je v obeh skupinah glede na izhodiščno vrednost zvišala. Skupna pojavnost glavnih opazovanih dogodkov je bila v skupini z ikozapent etilom 17,2 %, v placebo skupini pa 22,0 %. Statistični izračuni so potrdili, da gre za statistično

značilno razliko v prid ikozapent etila (razmerje tveganj 0,75; 95 % interval zaupanja 0,68–0,83). Zdravljenje z ikozapent etilom je bilo tudi učinkovitejše glede ključnega sekundarnega merila, skupne pojavnosti smrti zaradi srčno-žilne bolezni, neusodne srčnega infarkta in neusodne možganske kapi (11,2 % proti 14,8 %; razmerje tveganj 0,74; 95 % interval zaupanja 0,65–0,83). V skupini, ki je prejela ikozapent etil, so zabeležili pomenljivo več primerov sprejema v bolnišnico zaradi fibrilacije ali plapolanja predvdorov (3,1 % proti 2,1 %), številčno večja pogostost resnih krvavitev (2,7 % proti 2,1 %) pa ni statistično značilna.

Po predstavitvi je dr. Carl Orringer z Univerze v Miami (ZDA), predstavil svoje mnenje, da predstavljeni izsledki uvrščajo ikozapent etil med z randomizirano kontrolirano raziskavo potrjene nestatinske načine preprečevanja aterosklerotičnih srčno-žilnih bolezni. Izpostavil je, da je bilo absolutno zmanjšanje tveganja za glavne opazovane dogodke 4,4 %, en dogodek pa bi preprečili z zdravljenjem le 21 bolnikov. V razpravi pa je bilo slišati tudi pomisleke, da je k razliki med skupinama prispevala uporaba mineralnega olja kot placeba, ki bi utegnila biti povezana z večjim porastom LDL-holesterola in C-reaktivne beljakovine, izmerjene z občutljivo metodo.

AHA 2018: vitamin D in ω -3 maščobne kisline ne preprečujejo srčno-žilnih dogodkov ali raka (raziskava VITAL)

The New England Journal of Medicine, november 2018

Prepričanje, da bi utegnili dodajanje vitamina D preprečevati srčno-žilne bolezni ali raka, je utemeljeno na številnih epidemioloških raziskavah, ki so povezovale ravni dnevne izpostavljenosti soncu in vitamina D z manjšo pogostostjo teh bolezni. Dokazi iz randomiziranih raziskav so bili doslej pičli in niso omogočali oblikovanja trdnih zaključkov glede koristi preprečevalnega jemanja pripravkov vitamina D. Jasnejši odgovor je tako ponudila velika raziskava VITAL (Vitamin D and Ω -3 Trial).

Glavni cilj raziskave, je bil ugotoviti, ali dodatek vitamina D in/ali ω -3 maščobnih kislin zmanjša tveganje za pojav srčno-žilnih dogodkov (neusodni srčni infarkt, neu-

sodna možganska kap, smrt zaradi srčno-žilnega vzroka) ali tveganje za pojav invazivnega raka. Šlo je za raziskavo primarnega preprečevanja, saj so vanjo vključili 25.871 zdravih preiskovancev, starih vsaj 50 (moški) oz. 55 let (ženske). Preiskovanci so bili naključno razporejeni v dve skupini, ki sta prejemale bodisi vitamin D3 v odmerku 2.000 IE dnevno bodisi placebo, nato pa obe skupini še v podskupini, ki sta prejemale bodisi pripravek ω -3 maščobnih kislin (eikozapentaenojska in dokozaheksaenojska kislina v razmerju 1,3:1) v odmerku 1 g dnevno bodisi placebo. Zdravljenje je bilo dvojno zaslepljeno, polovica preiskovancev je pripravke prejela vsaj 5,3 leta.

Povprečna starost preiskovancev ob vstopu v raziskavo je bila $67,1 \pm 7,1$ leta, deleža moških in žensk sta bila enaka, nekaj manj kot tri četrtine preiskovancev je bilo belopolnih. Preiskovanci so imeli v povprečju nekoliko prekomerno telesno maso (indeks telesne mase $28,1 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$), polovica jih je imela zvišan krvni tlak, nekaj več kot tretjina zvišano raven krvnega holesterola, delež kadilcev je bil le 7,2 %.

Med sledenjem je katerega od opazovanih srčno-žilnih dogodkov utrpelo 396 preiskovancev, ki so prejeli vitamin D, in 409 preiskovancev, ki so prejeli placebo. Razlika ni bila statistično značilna (razmerje tveganj 0,97; 95 % interval zaupanja 0,85–1,12), podobno so pokazale tudi analize pojavnosti posameznih dogodkov in skupne pojavnosti glavnih in nekaterih sekundarnih opazovanih dogodkov. Izhodiščna raven 25-hidroksi vitamina D ni vplivala na rezultat, tudi preiskovanci, ki so poleg vitamina D prejeli pripravek ω -3 maščobnih kislin, niso bili na boljšem kot preiskovanci, ki so prejeli vitamin D in placebo. Pojavnost vseh oz. posameznih vrst invazivnega raka je bila v skupini z vitamini D podobna kot v placebo skupini.

Pripravek ω -3 maščobnih kislin prav tako ni vplival na skupno pojavnost glavnih opazovanih dogodkov (0,92; 0,80–1,06), razen pri preiskovancih, ki so uživali vsaj 1,5 obroka rib tedensko, pri katerih je bila pojavnost teh dogodkov statistično značilno manjša (0,81; 0,67–0,98). V skupini, ki je prejela ω -3 maščobne kisline so zabeležili statistično značilno manj primerov usodnega ali neusodnega srčnega infarkta kot v skupini, ki je namesto maščobnih kislin prejela placebo (145 proti 200 preiskovancev; razmerje tveganj 0,72; 95 % interval zaupanja 0,59–0,90). Pripravek ω -3 maščobnih kislin ni vplival na pojavnost invazivnega raka.

Med predstavitvijo rezultatov so poudarili, da gre za zelo dobro izpeljano raziskavo z ustrežno statistično močjo, njen rezultat pa je prepričljivo negativen. Raziskava VITAL je po njenem mnenju dober preizkus hipoteze, da vitamin D ali ω -3 maščobne kisline preprečujejo srčno-žilne bolezni ali raka, ki je ovrget dokaz o koristih iz nekaterih opazovalnih raziskav. Dokazi o učinku na nekatere posamezne dogodke, kot je srčni infarkt, pa so po njenem mnenju šibkejši od negativnega rezultata raziskave.

AHA 2018: endoskopsko pridobljeni venski koronarni obvodi enako varni kot obvodi, pridobljeni z običajnim kirurškim posegom

American Heart Association, november 2018

Presadki vene safene ostajajo kljub dokazom o koristih arterijskih obvodov najpogostejše uporabljan koronarni obvod. Odvzem vene

z endoskopsko metodo je za bolnika manj obremenjujoč, saj je celjenje hitrejše, zapletov na mestu odvzema pa manj. Dokazi

o varnosti tega postopka temeljijo na rezultatih manjših raziskav, opazovalna raziskava, objavljena leta 2009 pa je pokazala, da so endoskopsko pridobljeni venski obводи manj zanesljivi. Ameriški raziskovalci so dokaze o varnosti zato iskali v randomizirani kontrolirani raziskavi REGROUP (Randomized Endovascular Graft Prospective), ki je imela zadostno statistično moč za oceno pogostosti večjih srčno-žilnih dogodkov.

V 16 veteranskih bolnišnicah v ZDA, so v raziskavo vključili 1.150 bolnikov, pri katerih je bila načrtovana koronarna premostitvena operacija z zunajtelesnim krvnim obtokom in uporabo vsaj enega venskega koronarnega obvođa. Naključno so bili razporejeni bodisi v skupino, v kateri so veno odvzeli z endoskopsko metodo, bodisi v skupino, v kateri so veno odvzeli z običajnim odprtim posegom. Vse endoskopske odvzeme so opravili izkušeni kirurgi (vsaj 100 posegov, manj kot 5 % primerov prehoda na odprti odvzem). Glavni opazovani dogodki so bili smrt zaradi srčno-žilnega vzroka, neusodni srčni infarkt in ponovna koronarna revaskularizacija.

Skupini sta bili dobro uravnoteženi glede izhodiščnih značilnosti. Povprečna starost je bila nekaj več kot 66 let, skoraj vsi bolniki so bili moški, približno četrtina med njimi je prej že imela opravljen perkutani koronarni revaskularizacijski poseg. V srednjem času sledenja 2,78 leta je bila skupna pogostost glavnih opazovanih dogodkov 15,5 % (89 bolnikov) v skupini z endoskopskim odvzemom in 13,9 % (80 bolnikov) v skupini z odprtim odvzemom vene. Razlika ni bila statistično značilna (razmerje tveganj 1,12; 95 % interval zaupanja 0,83–1,51). Tudi pogostosti posameznih dogodkov so bile statistično enake: umrlo je 8,0 % oz. 6,4 % bolnikov (1,25; 0,81–1,92), pogostnost srčnega infarkta je bila 5,9 % oz. 4,7 % (1,27; 0,77–2,11), pogostost ponovnega revaskularizacijskega posega pa 6,1 % oz. 5,4 % (1,14; 0,70–1,85). Pogostost okužbe kirurške rane na nogi je bila pričakovano manjša po endoskopskem odvzemu (1,4 % proti 3,1 %), vendar razlika ni bila statistično značilna. Tudi nekateri drugi zapleti v zvezi odvzemom vene so bili ob endoskopskem posegu manj pogosti (zdravljenje z antibiotiki, drenaža, prevezovanje rane).

AHA 2018: obetavni rezultati neinvazivne ablacije prekatne tahikardije s stereotaktičnim obsevanjem

American Heart Association, november 2018

Spodbudni rezultati pilotske serije primerov ablacije žarišča prekatne tahikardije z uporabo s slikovnimi in funkcijskimi preiskavami vodene stereotaktične radioterapije,

so na letošnjem znanstvenem zasedanju Ameriškega združenja za srce dobili dodatno potrditev v raziskavi ENCORE-VT (Electrophysiology-Guided Noninvasive

Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia), v kateri so novo metodo neinvazivne ablacije preizkusili pri 19 bolnikih.

Zdravljenje s to metodo so predlagali odraslim bolnikom, ki so imeli vsaj tri napade obstojne monomorfne prekatne tahikardije oz. kardiomiopatijo zaradi monomorfnih prezgodnjih prekatnih utripov. Pri vseh sta bila neuspešna zdravljenje z vsaj enim protiaritmičnim zdravilom in vsaj en poskus kateterske ablacije (oz. so bili za katetersko zdravljenje tehni zadržki). Aritmogeno žarišče so lokalizirali z neinvazivnimi anatomskimi in elektrofiziološkimi preiskavami srca in ga stereotaktično obsevali z eno dozo 25 Gy. Polovica bolnikov je bila starejša od 66 let, približno tri četrtine jih je bilo ob srednji vrednosti iztisnega deleža levega prekata 25 % v funkcijskem razredu NYHA III ali IV.

Srednji čas obsevanja je bil 15,3 min (razpon 5,3–32,3 min). V prvih 90 dneh je prišlo do resnega z zdravljenjem povezanega škodljivega dogodka (en primer srčnega popuščanja in en primer perikarditisa) pri dveh bolnikih. Protiaritmični učinek so ovrednotili pri 18 bolnikih, ki so preživel šest mesecev po posegu. Zmanjšanje bremena tahikardije so dosegli pri 17 od 18 bolnikov (94 %). Srednje število napadov tahikardije se je zmanjšalo s 119 v šestih mesecih pred posegom na tri v šestih mesecih po posegu. Po posegu sta se pomembno zmanjšala tako proženje kardioverter-jadefibrilatorja kot spodbujanje za preprečevanje tahikardije. Delež bolnikov, ki so jemali dve protiaritmični zdravili, se je zmanjšal z 59 % pred posegom na 12 % po njem, zabeležili pa so tudi izboljšanje kakovosti življenja.

AHA 2018: srčno popuščanje zaradi zlorabe metamfetamina vse pogostejše

American Heart Association, november 2018

Razširjenost zlorabe metamfetamina v zadnjih letih v ZDA spremlja tudi porast pogostosti z metamfetaminom povezanega srčnega popuščanja, so v retrospektivni raziskavi ugotovili ameriški raziskovalci s Kalifornijske univerze v San Diegu. Preučili so podatke, zbrane v enem univerzitetnem zdravstvenem središču v San Diegu v letih 2005–2016.

V opazovanem obdobju so glede na zabeleženo diagnozo v elektronski medicinski dokumentaciji obravnavali 4.470 bolnikov z zlorabo metamfetamina, 20.576 bolnikov

s srčnim popuščanjem in 896 bolnikov s srčnim popuščanjem zaradi metamfetamina. Pogostost zlorabe metamfetamina je naraščala skozi celotno opazovano obdobje, saj so v letih 2005–2006 obravnavali 154 bolnikov, v letih 2015–2016 pa 3.077 bolnikov. Sorazmerno s tem je naraščala pojavnost z zlorabo metamfetamina povezanega srčnega popuščanja: v letih 2005–2006 so obravnavali 92 bolnikov, v letih 2015–2016 pa 261 bolnikov. Bolniki s srčnim popuščanjem zaradi zlorabe metamfetamina so bili v povprečju mlajši in pogostejše moški, pri

njih je pogostejše prišlo do zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata na manj kot 20 % (17 % proti 5 %). Srčno popuščanje zaradi zlorabe metamfetamina je bilo pogostejše povezano z duševnimi boleznimi, kot so motnje razpoloženja ali tesnoba (64 % proti 4 %), in zlorabo opioidov (44 % proti 7 %). V petletnem obdobju po prvi obrav-

navi so bili bolniki s srčnim popuščanjem zaradi zlorabe metamfetamina pogostejše kot ostali ponovno sprejeti v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja (64 ± 4 % proti 45 ± 1 %), njihova umrljivost v desetletnem obdobju pa je bila kljub temu, da so bili v povprečju 17 let mlajši, podobna kot pri ostalih (25 ± 3 % proti 28 ± 1 %).

Bolezni pljuč v srednjem življenjskem obdobju povezane z upadom kognitivnih dejavnosti in demenco

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, november 2018

Dokazi, da je okvara delovanja pljuč lahko povezana z upadom kognitivnih sposobnosti in demenco, so vse pogostejši. Razmeroma tehten dokaz je predstavila skupina raziskovalcev iz več akademskih središč v ZDA. Skupina je preučila podatke za 14.184 preiskovancev, ki so jim ob vstopu v raziskavo ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) v letih 1987–1989 v okviru izčrpnega zdravniškega pregleda opravili tudi spirometrijo. Pojav demence ali upada kognitivnih sposobnosti so ocenili iz podatkov, zabeleženih v primeru bolnišničnega zdravljenja, za 42 % preiskovancev pa so bili na voljo podatki celostnega nevrokognitivnega pregleda, opravljenega v letih 2011–2013.

Statistični izračuni so pokazali, da je bila verjetnost za pojav demence ali upada kognitivnih sposobnosti pri bolnikih z restriktivno boleznijo pljuč za 1,58-krat večja (95 % interval zaupanja 1,15–2,19), pri bolnikih z obstruktivno pljučno boleznijo pa 1,29-krat večja (95 % interval zaupanja 1,05–1,59) kot pri bolnikih brez simptomov bolezni dihal in z normalnim izvidom spirometrije.

Velikost povezave je bila podobna tudi v analizi, ki so jo omejili le na nekadilce, in je bila statistično značilna tako za demenco zaradi Alzheimerjeve bolezni kot za demenco zaradi možganskožilnega vzroka.

Bolniki zdravniku pogosto zamolčijo pomembne podatke

JAMA Network Open, december 2018

Tudi glede na izkušnje iz prakse je znano, da bolniki zdravniku pogosto zamolčijo pomembne podatke, kar lahko negativno vpliva na kakovost obravnave. Ameriški raziskovalci so obseg in pogostost tega pojava ocenili z analizo podatkov, zbranih v dveh anketnih raziskavah v letu 2015.

Za končno analizo so bili na voljo podatki za 2.011 preiskovancev iz ankete s sistemom *Amazon's Mechanical Turk* in 2.499 preiskovancev iz ankete s sistemom *Survey Sampling International*. Njihova povprečna starost je bila $36 \pm 12,4$ leta oz. $61 \pm 7,6$ leta. Preiskovanci so med drugim odgovarjali na sedem neposrednih vprašanj, ali so kdaj zamolčali zdravniku ali zdravstvenemu delavcu, da niso razumeli navodil, da se niso strinjali s priporočili, da niso (redno) izvajali telesne vadbe, da uživajo oz. so uživali nezdravo hrano, da so jemali določena zdravila, da niso jemali zdravil po navodilih ali da so jemali zdravila, ki so bila predpisana na recept nekomu drugemu.

Odgovor je bil pritrdilen na vsaj eno vprašanje pri 81,1 % oz. 61,4 % preiskovancev, najpogosteje je šlo za nestrinjanje z zdravnikovimi priporočili (45,7 % oz. 31,4 %) ali nerazumevanje navodil (31,8 % oz. 24,3 %). Preiskovanci so te podatke najpogosteje zamolčali, ker so se želeli izogniti obsojanju ali oštevanju, ker niso hoteli slišati, kako škodljivo je bilo njihovo početje, in ker jih je bilo sram. V obeh raziskavah so podatke pogosteje zamolčale ženske, mlajši preiskovanci in preiskovanci s slabšo samooceno zdravja.

Rezultati po mnenju raziskovalcev razkrivajo zaskrbljujočo resničnost zdravstvene oskrbe. Nadaljnje raziskave bi se zato morale usmeriti v ukrepe za izboljšanje zaupanja in komunikacije med zdravnikom in bolnikom, pa tudi v ukrepe, ki bi zmanjšali bolnikovo nelagodje pri razkrivanju pomembnih podatkov.

Stopnja telesne zmogljivosti, dosežena med obremenitveno ehokardiografijo, napovednik umrljivosti zaradi srčno-žilnih in drugih vzrokov

European Society of Cardiology, december 2018

Stopnja telesne zmogljivosti, dosežena med obremenitveno ehokardiografijo, je napovednik tako smrti zaradi srčno-žilnih bolezni kot umrljivosti zaradi raka in drugih vzrokov, je poročala skupina raziskovalcev iz Univerze v La Coruni (Španija). Skupina je predstavila izsledke retrospektivne raziskave, v kateri je preučila podatke za 12.615 preiskovancev, ki so jim zaradi suma na koronarno bolezen srca ali v okviru obravnave zaradi znane koronarne bolezni opravili obremenitveno testiranje z ehokardiografijo v eni univerzitetni zdravstveni ustanovi.

V srednjem času sledenja 4,7 leta je 1.253 preiskovancev umrlo zaradi srčno-žilne bolezni, 670 zaradi raka, 650 pa zaradi drugih vzrokov. Statistična analiza, v kateri so izločili vpliv spola, starosti in

drugih dejavnikov, ki bi lahko vplivali na povezavo, je pokazala, da je bila boljša telesna zmogljivost, dosežena med testiranjem, povezana z manjšim tveganjem za smrt. Z vsakim doseženim metaboličnim ekvivalentom (MET) se je umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni zmanjšala za 9 %, umrljivost zaradi raka za 9 % in umrljivost zaradi drugih vzrokov za 4 %. Umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni je bila pri preiskovancih s slabo telesno zmogljivostjo skoraj trikrat večja kot pri preiskovancih z dobro telesno zmogljivostjo (3,2 % proti 1,2 %). Podobno so ugotovili tudi glede umrljivosti zaradi raka (1,5 % proti 0,8 %) in umrljivosti zaradi drugih vzrokov (1,7 % proti 0,6 %).

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 22. januarja do 26. aprila 2019

Diplomanti medicine

Van Midden Vesna Marija	1. 2. 2019	Bertoncel Ana	25. 2. 2019
Velimirović Maja	4. 2. 2019	Mankoč Ramuš Sara	1. 3. 2019
Selan Maruša	5. 2. 2019	Budič Primož	4. 3. 2019
Dobriča Julija	7. 2. 2019	Podgoršek Blaž	4. 3. 2019
Prevc Stegu Valentina	7. 2. 2019	Trček Tilen	4. 3. 2019
Jakoš Gorazd	11. 2. 2019	Udovč Anja	4. 3. 2019
Pirnat Zala	11. 2. 2019	Arko Janez Jan	7. 3. 2019
Šrot Blaž	11. 2. 2019	Munda Matic	5. 4. 2019
Merhar Anže	12. 2. 2019	Brecelj Timotej	11. 4. 2019
Bahovec Alenka	15. 2. 2019	Geltar Ana	11. 4. 2019
Kraševac Andraž	15. 2. 2019	Holc Primož	11. 4. 2019
Markočič Ela	15. 2. 2019	Janc Eva	11. 4. 2019
Razinger Gašper	15. 2. 2019	Pirih Mina	11. 4. 2019
Rojc Gal	15. 2. 2019	Jurca Dominika	12. 4. 2019
Ivanovski Maja	18. 2. 2019	Šimenc Ana	16. 4. 2019
Krapež Irena	18. 2. 2019	Kurnik Marko	18. 4. 2019
Černež Ana	21. 2. 2019	Sladič Živa	18. 4. 2019
Hadžialjević Benjamin	21. 2. 2019	Horvat Gašper	19. 4. 2019
Hanuna Sara	21. 2. 2019	Plevel Danaja	23. 4. 2019
Majerič Živa	21. 2. 2019	Kikelj Nejc	24. 4. 2019
Prša Gregor	21. 2. 2019	Kisovar Ana	24. 4. 2019
Šebez Brina	21. 2. 2019	Srabotnik Janja	24. 4. 2019
Škapin Armand Dominik	21. 2. 2019	Završan Nejc	24. 4. 2019
Duh Kristina	22. 2. 2019	Ozimek Špela	25. 4. 2019
Vranetič Tjaša	22. 2. 2019	Žižek Anja	26. 4. 2019

Diplomanti dentalne medicine

Ovsenik Lenart	22. 1. 2019	Dolinšek Tadeja	8. 3. 2019
Zlatanovska Sara	23. 1. 2019	Lebar Nuša	29. 3. 2019
Skomina Matija	22. 2. 2019	Kukanja Urša	23. 4. 2019
Božeglav Gaja	1. 3. 2019	Križnar Lojze	25. 4. 2019

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Geč Julija	6. 2. 2019	Kolarič Gregor	28. 2. 2019
Grabant Niky	6. 2. 2019	Žalman Katja	14. 3. 2019
Časar Miha	20. 2. 2019	Masnik Klara	3. 4. 2019
Hrašovec Samo	20. 2. 2019		

Navodila avtorjem

Medicinski razgledi so recenzirana strokovna revija z več kot 50-letno tradicijo, ki izhaja štirikrat letno. V reviji so objavljeni raziskovalni in pregledni članki z vseh področij biomedicinskih znanosti ter klinični primeri. Namen revije je ciljnemu bralstvu, predvsem študentom splošne in dentalne medicine ter družinskim zdravnikom v splošni praksi, v slovenskem jeziku posredovati najnovejša dognanja na področju biomedicine. S tem želimo pripomoči k napredku in uveljavljenosti slovenske biomedicinske znanosti. Cilj uredništva je objavljati kakovostne znanstvene prispevke, ne glede na vrsto in tematiko, pri čemer dajemo prednost raziskovalnim člankom in zanimivim kliničnim primerom iz prakse.

PRIPRAVA PRISPEVKA

Prispevki morajo biti pripravljeni v skladu s priporočili, ki jih objavlja International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Priporočila so dostopna na <http://www.icmje.org/recommendations/>

Uredništvo sprejema samo prispevke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Izjemoma lahko uredništvo presodi, da v uredniški postopek sprejme že objavljen oz. podoben prispevek, za katerega je koristno, da doseže najširši krog bralstva (npr. klinične smernice in priporočila), pri čemer morajo avtorji to uredništvu sporočiti ob oddaji prispevka in zagotoviti pristanek odgovornega urednika revije, kjer je prispevek že bil objavljen. Vse oddane prispevke uredništvo pregleda s programsko opremo za odkrivanje plagiatov. Dele prispevka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele), mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Jezik besedila

Zaželeno je, da so prispevki v slovenskem jeziku, pri čemer jih mora obvezno spremljati prevod izvlečka (angl. *abstract*) in ključnih besed (angl. *key words*) v angleščini.

Avtorstvo

Pogoji za avtorstvo so natančno opisani v priporočilih ICMJE, ključni pa so naslednji kriteriji:

- znatno sodelovanje pri zasnovi in oblikovanju prispevka oz. pri zbiranju, analizi in interpretaciji podatkov,
- zasnovanje osnutka prispevka oz. pregled vsebine le-tega,
- pregled in strinjanje s končno verzijo prispevka in
- strinjanje s prevzemom odgovornosti za prispevek in pripravljenost k razreševanju vseh vprašanj, povezanih z natančnostjo in integriteto prispevka.

Avtorji prispevka morajo izpolnjevati vse štiri zgoraj navedene kriterije. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo. Kakršnekoli spremembe v avtorstvu prispevka po oddaji prispevka uredništvu morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega prispevka.

Etična načela in navzkrižje interesov

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh ali živalih, mora biti v poglavju metode navedeno ustrezno soglasje pristojne komisije oz. ustanove, da je raziskava etično sprejemljiva in v skladu z načeli Helsinške deklaracije oz. ostalimi pomembnimi dokumenti, ki obravnavajo etičnost biomedicinskih raziskav. Za klinične študije (angl. *clinical trial*) je zaželeno registracija študije pri enem od javnih registrov, odobrenih s strani ICMJE, v skladu s standardi Svetovne zdravstvene organizacije. Več informacij,

vključno z definicijo klinične študije, je dostopnih na <http://www.who.int/ictrp/en/>

Obvezno je, da avtorji kliničnih primerov (angl. *case report*) pridobijo privolitev bolnikov (oz. če to ni mogoče, bližnjih svojcev) za objavo kliničnega primera. Privolitev ni potrebna le v primeru, če lahko avtorji prispevka zanesljivo zagotovijo, da istovetnost bolnika ni ugotovljiva.

Avtorji so uredništvu dolžni posredovati informacije o vseh (finančnih, osebnih, akademskih itd.) navzkrižjih interesov (angl. *conflict of interest*), ki bi lahko vplivala na objektivnost in verodostojnost prispevka.

Struktura prispevka

Prispevek naj bo pripravljen v programskem paketu Microsoft Word® ali OpenOffice.org (datoteke s končnicama .doc ali .docx), pisava naj bo Times New Roman, velikost črk 12 pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Skupaj z naslovno stranjo in literaturo naj prispevek obsega največ 30 strani. Prispevek mora obvezno imeti naslovno stran, izvodilca in ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku ter seznam literature. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati in razprava. Pregledni članki in klinični primeri so lahko zasnovani drugače, pri čemer naj bo delitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna, obvezno pa morajo vsebovati uvod in zaključek.

Naslovna stran

Obsega naj naslov prispevka v slovenskem in angleškem jeziku, imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi, kontaktnim elektronskim naslovom ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je prispevek nastal. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedeni naj bodo viri finančnih sredstev, opreme, zdravil itd., potrebnih za izvedbo raziskave, in izjava avtorjev o možnih navzkrižjih interesov.

Izvodilca in ključne besede

Druga stran naj obsega izvodilca v slovenskem in angleškem jeziku. Izvodilca naj obsegata od 150 do 250 besed. Izvodilec raziskovalnega članka naj bo strukturiran (izhodišča, metode, rezultati in zaključki), izvodilci ostalih prispevkov so nestrukturirani. V izvodilcu naj bo predstavljen osnovni namen prispevka, vsebinsko naj povzema in ne le našteva bistvene vsebine prispevka. Izvodilec ne sme vsebovati kratic in okrajšav. Avtorji naj navedejo do sedem ključnih besed, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka.

Izhodišča, uvod

V izhodiščih (pri raziskovalnih člankih) oz. uvodu (pri preglednih člankih in kliničnih primerih) avtorji predstavijo temo prispevka v logičnem zaporedju, od širšega konteksta in trenutno veljavnih dejstev, do ožje opredeljenega specifičnega problema oz. novih spoznanj, ki jih želijo predstaviti v prispevku (t. i. struktura lijaka). Pri raziskovalnih člankih mora biti v izhodiščih jasno oblikovana hipoteza.

Metode

V poglavju metode avtorji opišejo protokol, s katerim so želeli razjasniti zastavljeni problem oz. potrditi hipotezo. Opis protokola mora biti dovolj natančen in temeljit, da bi bilo enako raziskavo možno ponoviti. Avtorji morajo navesti tip in proizvajalca opreme ter imena zdravilnih učinkovin, uporabljenih v raziskavi. Prav tako morajo navesti statistične metode in programsko opremo, ki je bila uporabljena za analizo podatkov. Obvezna je izjava o etični ustreznosti raziskave (več podrobnosti najdete v poglavju Etična načela in navzkrižje interesov).

Rezultati

V besedilu poglavja rezultati avtorji predstavijo glavne ugotovitve raziskave oz. odgovor na raziskovalno vprašanje, podrob-

ne podatke pa podajo v tabelah ali slikah. Avtorji se morajo izogibati podvajanju podatkov iz tabel ali slik v besedilu. P-vrednosti je treba podati najmanj na tri decimalke natančno.

Razprava, zaključek

Razprava ni namenjena ponovnemu navajanju rezultatov, temveč njihovi interpretaciji in primerjavi s sorodnimi objavami v literaturi. Treba je podati zaključek (pri preglednih člankih in kliničnih primerih naj bo to samostojno poglavje), kjer avtorji razpravljajo o uporabnosti in pomembnosti svojega prispevka ter možnih usmeritvah za prihodnje delo.

Tabele

Tabele naj bodo smiselno vstavljene v besedilo prispevka. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, na vsako tabelo se je treba sklicevati v besedilu. Nad tabelo sodi spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko tabele in kratek naslov, pojasnjene naj bodo tudi vse kratice, okrajšave in ne-standardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike

Slike morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Slike sprejemamo samo v digitalni obliki in samo v kvaliteti, primerni za tisk (300 DPI). Sprejemamo slike v rastrskih zapisih (datoteke s končnicami .jpeg, .tiff, .png, .gif itd.) ali v vektorskem zapisu (datoteke s končnicami .ai, .eps, .cdr itd.). Preproste sheme lahko narišete tudi s pomočjo programskega paketa Microsoft Word®. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko ugotovi istovetnost bolnika, obvezno priložite pisno dovoljenje bolnika.

Na vsako sliko se je treba sklicevati v besedilo prispevka. Slik ne vstavljajte le v besedilo prispevka, ampak jih posredujte tudi v samostojnih datotekah, poimeno-

nih z zaporedno številko slike in imenom prvega avtorja. Pod vsako sliko morate obvezno dodati spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika skupaj s spremnim besedilom mora biti razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave na sliki. Če imate kakršnekoli dvome glede kakovosti slik, se predhodno posvetujte z uredništvom.

Merske enote

V besedilu uporabljajte enote, ki so v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratice in okrajšave

V naslovih (pod)poglavij in izvlečkih naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta polno izpisana, kratica pa naj bo napisana v oklepaju. Izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot in splošno uveljavljene okrajšave (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, UZ, ZDA).

Literatura

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi števkami na koncu citirane trditve, pred piko oz. dvopičjem (t. i. Vancouvrski sistem citiranja). Reference naj bodo v besedilu oštevilčene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki jih navaja ameriška National Library of Medicine v vodiču Citing Medicine (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>), za pomoč pri citiranju imen revij priporočamo uporabo spletnega portala PubMed (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). V citatu navedite vse avtorje, le v primeru, da so avtorji več kot

trije, navedite le prve tri in pripišite et al. Isto velja za navajanje urednikov knjig.

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Volumen s suplementom

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.

Številka s suplementom

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Knjiga

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a handson guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

Poglavje v knjigi

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. *The cat: diseases and clinical management*. New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney*. 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

Poročila s kongresov

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

Pravne listine in zakoni

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

Internetna stran

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

Članek na internetu

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a casecontrol study. Infect Control Hosp Epidemiol [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 347. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Knjiga na internetu

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. Harrison's online [internet]. 16th ed. Colum-

bus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Podatkovna baza na internetu

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. FPR [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kacmarek RM. Advanced respiratory care [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.

Meader CR, Pribor HC. DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: MedTech USA; 2002.

Neobjavljeni prispevek

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. Health Econ. V tisku 2006.

ODDAJA PRISPEVKA

Prispevke in slike pošljite po elektronski pošti na naslov prispevki@medrazgl.si

V elektronskem sporočilu, s katerim odgovornemu uredniku oddajate prispevek, na kratko predstavite vsebino prispevka in pomembne nove ugotovitve v njem ter navedite korespondenčnega avtorja (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji.

Oddani prispevek mora obvezno spremljati izjava o avtorstvu in avtorskih pravicah, s katero potrjujete, da izpolnjujete kriterije ICMJE za avtorstvo prispevka in da se

strinjate s prenosom avtorskih pravic na Društvo Medicinski razgledi. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji in originalni izvod poslati po navadni pošti na naslov uredništva: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo objavili. Izjavo najdete na naši spletni strani: http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_izjava_o_avtorstvu.pdf

UREDNIŠKO DELO

Odgovorni urednik vsak oddani prispevek pregleda in se odloči o uvrstitvi v uredniški postopek. Prispevke, uvrščene v uredniški postopek, posreduje ostalim članom uredniškega odbora, ki poskrbijo za tehnične in slogovne popravke, ter popravljen prispevek vrnejo avtorjem v pregled. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recen-

zent ni seznanjen z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Avtor pred objavo prispevka dobi na vpogled krtačne odtise (t. i. prve korekture), vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Komentarje na krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da nimate pripomb.

Uredništvo pri svojem delu upošteva priporočila Committee on Publication Ethics (COPE), objavljena na <http://publication-ethics.org/>

Pri prispevkih, kjer je eden od avtorjev glavni urednik, odgovorni urednik, tehnični urednik ali član uredniškega odbora Medicinskih razgledov, se držimo priporočil COPE za zagotavljanje neodvisnega in preglednega uredniškega postopka.

Navodila avtorjem prispevkov so bila nazadnje posodobljena 23. 3. 2014. Navodila so dostopna na <http://www.medrazgl.si/>

Guidelines for Authors

Medicinski razgledi is a quarterly peer-reviewed scientific journal, which has been in continuous publication for over 50 years. It publishes research and review articles from all fields of biomedical sciences as well as clinical case reports. The scope of Medicinski razgledi is to offer its target readership, specifically medical and dental students as well as family doctors, information about the latest biomedical developments in Slovenian language and thus contribute to the advancement and recognition of Slovenian biomedicine. The aim of the editorial board is to publish good scientific manuscripts, regardless of topic and form, with a special emphasis on research articles and interesting clinical case reports.

MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscripts must conform to the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The recommendations are available at <http://www.icmje.org/recommendations/>

Only manuscripts that have not already been submitted and will not be submitted elsewhere are accepted. It is at the editorial board's discretion to decide whether a duplicate or an overlapping publication might be justifiable due to the nature of the manuscript (e.g. clinical guidelines and recommendations, published with the intent of reaching the broadest audience possible). If such an exception is to be made, the authors have to notify the editorial board of a possible duplicate or an overlapping publication in advance and obtain the permission of the editor of the journal to which the manuscript was originally submitted. All submitted manuscripts will be analyzed with plagiarism detection soft-

ware. If a part of a submitted manuscript was taken from another publication (e.g. figures and tables), the authors must obtain copyright permission from the author of the original publication and its publisher.

Language

The preferred language of Medicinski razgledi is Slovenian. The abstract and key words should be submitted in both Slovenian and US English.

Authorship

As per ICMJE recommendations, determination of authorship is based on the following four criteria:

- substantial contributions to the conception or design of the manuscript; or the acquisition, analysis, or interpretation of data,
- drafting of the manuscript or critical revision for important intellectual content,
- final approval of the version to be published, and
- agreement to be accountable for all aspects of the manuscript in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the manuscript are appropriately investigated and resolved.

All designated authors of a manuscript should meet all aforementioned criteria for authorship. Participation in data acquisition alone is insufficient for manuscript authorship. Any changes in the authorship of the manuscript after submission have to be confirmed to the editorial board in writing by everyone listed as authors in the originally submitted manuscript.

Ethical considerations and conflicts of interest

Manuscripts based on research involving humans or animals must list under methods

the approval of an appropriate ethical review board which states that the research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and other important documents pertaining to the ethics of biomedical research. Clinical trials should be registered in one of ICMJE-approved public trials registries in accordance with the World Health Organization standards; more information regarding clinical trial registration is available at <http://www.who.int/ictcp/en/>

It is mandatory for the authors of case reports to obtain permission from the patient (or, if that is not possible, close relatives) before submitting the case report. Permission is not required only if the authors can guarantee that the case cannot be identified.

Authors should disclose information on any possible conflict of interest (financial, personal, academic etc.) that could influence the objectivity and validity of the manuscript.

Organization of the manuscript

Manuscripts should be edited using Microsoft Word® or OpenOffice.org software and submitted as .doc or .docx files. The font should be Times New Roman, size 12 pt, with line spacing of 1.5 and margins of 2.5 cm. The length of the manuscript should not exceed 30 pages, including the first (title) page and references. The manuscript must contain a first page, abstracts and key words in Slovenian and English as well as a list of references. Research articles should have the following structure: introduction, methods, results and discussion. Review articles and case reports can be structured differently, but have to include an introduction and conclusions.

First (title) page

The first page should carry the article title in both Slovenian and English, full names of the authors (including their academic and

professional titles), contact e-mail and address of the institution, institute or clinic to which the work should be attributed. The title should be concise, descriptive and not affirmative (no sentences). Sources of financial support, equipment, drugs etc. should be stated along with the disclosure of conflicts of interest.

Abstract and key words

The second page should contain the abstracts in Slovenian and English. The abstracts should be between 150 and 250 words in length. Research article abstracts should have the following structure: backgrounds, methods, results and conclusions. Review article abstracts and case report abstracts should be unstructured. The purpose of the abstract is to present the aim of the manuscript while recapitulating the content. The abstract should not contain abbreviations. Authors must list up to seven key words, which summarize the content of the manuscript.

Introduction

The authors should present the problem in a brief, yet structured way, proceeding from the general, broad context and already known facts, to the problem itself and its solutions within the manuscript (the so-called funnel structure). In research articles, the introduction should contain a clear hypothesis.

Methods

The methods chapter should describe the protocol authors used to find an answer to a problem or to test the hypothesis. Protocol description should be precise enough to allow for the repeatability of the research. Authors have to state the type and manufacturer of the scientific equipment and chemicals used in the research. Methods and software used for statistical analysis have to be clearly described. The approval of relevant ethical committees must also be

stated (for more information see chapter Ethical considerations and conflicts of interest).

Results

The text of the results chapter should clearly state the main findings, with additional details provided in tables and figures. Authors should avoid repeating the data from the tables and figures in the text. They should provide exact P-values (at least three decimal places).

Discussion, conclusions

The purpose of the discussion is not to recapitulate results, but to interpret them and compare them with relevant existing publications. Conclusions (in review articles or in clinical case reports they should form a separate chapter), are intended for the authors to discuss the implications of their findings and possible considerations for future research.

Tables

Tables should be logically inserted into the text and sequentially numbered. Each table has to be referenced in the text of the manuscript. Tables should contain a title with the sequential number and an explanation of all the abbreviations and non-standard units used in the table.

Figures

Figures should be professionally designed or photographed and submitted in digital form and in print quality (300 DPI). Figures can be submitted as raster graphics (.jpeg, .tiff, .png, .gif etc.) or as vector graphics (.ai, .eps, .cdr etc.) Simple schemes can be created using Microsoft Word® software. Letters, numbers or symbols shown in the figures should be clear, uniform, and large enough to be readable once the figure is minimized. Figures from which the identity of the patient can be determined must be accompanied by written consent of the patient.

In the text, every figure has to be referenced. As well as being inserted into the appropriate place in the manuscript, figures should be also submitted as separate files, with file names containing the sequential number of the figure and the name of the first author of the manuscript. Legends under the figures should contain the sequential number, figure title and the information necessary for the understanding of figure content. Figures together with accompanying legends should be understandable without reading the body text. All abbreviations in the figures must be explained. If you have any doubts about the technical adequacy of figures, please consult the editorial board before submission.

Units of measurement

All units of measurement used in the manuscript should be stated using the International System of Units (SI).

Abbreviations

The chapter headings and abstracts should not contain abbreviations. All non-standard abbreviations should be explained in the following way: the term should be written in full the first time it appears in the text, followed by the abbreviation in parentheses. The exception to this rule are standard units of measurement and abbreviations (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, US, USA).

References

Every citation or fact stated in the text, figures or tables must be supported with a reference. References should be listed with sequential Arabic numbers in parentheses before the full stop or colon, written in italic formatting (so-called Vancouver citation style). The reference numbers included only in the figures and tables should follow the same sequence as in the text. The section listing all the references appearing

in the manuscript should be included at the end of the manuscript. Reference formatting described in the National Library of Medicine's Citing Medicine guide (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>) should be used. Journal names should be abbreviated as on PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). The names of the first three referenced authors of the manuscript should be stated, followed by et al.

Examples of correct reference formatting:

Journal article

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Journal article with organization as author

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Journal article volume with supplement

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.

Journal article issue with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

Journal article with type of article indicated

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Book

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

Chapter in a book

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. *The cat: diseases and clinical management*. New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney*. 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

Conference proceedings

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. *Proceedings*

of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHs); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

Dissertations and theses, scientific reports
Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

Legal documents

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

Web sites

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

Journal articles on the internet

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after

femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Books on the internet

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. *Harrison's online* [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Databases on the internet

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folk-med.ucla.edu/>

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. *FPR* [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

Kacmarek RM. *Advanced respiratory care* [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

Meador CR, Pribor HC. *DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant* [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: Med-Tech USA; 2002.

Forthcoming journal articles

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. *Health Econ*. V tisku 2006.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts and figures should be submitted via e-mail to prispevki@medrazgl.si

The submission should be accompanied by a Letter to the Editor stating the topic

and major findings of the manuscript along with corresponding author's information (full name, phone number and e-mail address).

All submitted manuscripts must be accompanied by the Authorship and Copyright Statement Form, with which the authors confirm that they fulfill the ICMJE criteria for manuscript authorship and that the copyright of all material published is vested in Društvo Medicinski razgledi. All authors must sign the statement form and send the original to the following address: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia. Accepted manuscripts will not be published until signed statements from all authors have been received. The Authorship and Copyright Statement Form is available at http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_statement_of_authorship.pdf

EDITORIAL WORK

The editor reviews every submitted manuscript. Accepted manuscripts are forwarded to editorial board members for technical

editing. The manuscripts are then returned to the authors and subsequently forwarded to peerreviewers. The peerreview process is confidential with neither the authors nor the peerreviewers being aware of each other's identity. Manuscripts are also proofread by readers for Slovenian and English. Before publication, authors receive page proofs. The authors must notify the editorial board of any print errors in the page proofs in three working days, as no further corrections are possible afterwards.

The editorial board conducts its work in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines, which are available at <http://publicationethics.org/>

Manuscripts which are co-authored by the editor-in-chief, editor, production editors or members of the editorial board are subject to COPE recommendations for an independent and unbiased editing.

Guidelines for manuscript authors were last updated on 23. 3. 2014 and are available at <http://www.medrazgl.si>