



- 3 Uvodnik
- 5 Potrebe po endoprotezah kolka in kolena v Sloveniji do leta 2050 – *Blaž Mavčič*
- 13 Elektronske klinične poti po svetu in pri nas – *Lea Jensterle, Primož Potočnik, Patricia Blatnik, Benjamin Bizjan*
- 23 Stresna kardiomiopatija – *Tilen Tumpaj, Nejc Pavšič, Matej Marinšek, Matjaž Bunc*
- 35 Okvare ledvenokrižničnega dela hrbtenice pri plesalcih klasičnega baleta – *Tanja Carli, Gregor Rečnik, Marko Hanc*
- 45 Vpliv obremenitev na delovnem mestu in bolniškega staleža med nosečnostjo na pojavnost prezgodnjega poroda – *Lea Bombač, Miha Lučovnik, Marjan Bilban*
- 55 Zdravljenje kostnih zasevkov – *Tadeja Gajser, Peter Leber, Irena Oblak*
- 63 Zunajcelični vezikli in njihov klinični potencial – *Jana Ferdin, Metka Lenassi*
- 83 Ketamin kot možen način zdravljenja odpornih depresij – *Anja Tomašević, Rok Tavčar*
- 91 Radiološka obravnava bolezensko spremenjenih bezgavk na vratu – *Maja Jakič, Katarina Šurlan Popovič*
- 103 Trombozirana travmatska anevrizma veje aksilarne arterije z distalno embolizacijo pri amaterskem igralcu odbojke – *Ingrid Požar, Matjaž Špan*
- 109 Poročila
- 113 Novice
- 123 Seznam diplomantov
- 125 Navodila avtorjem
- 131 Guidelines for Authors

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Rok Kučan

ODGOVORNI UREDNIK

Matej Goričar

TEHNIČNI UREDNIKI

Valentina Ahac, Sara Kukman,
Urban Neudauer

UREDNIŠKI ODBOR

Tjaša Divjak, Tjaša Gortnar, Kristina
Jevnikar, Vanesa Koračin, Nik Krajnc,
Ožbej Kunšič, Klemen Lovšin, Andraž
Nendl, Lana Vodnik, Nika Vrabič,
Hana Zavrtanik

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič,
Kristijan Armeni

LEKTOR ZA ANGLEŠKI JEZIK

Kristijan Armeni

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Tiskarna Pleško d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Ajda Zelič

MEDICINSKE RAZGLEDE

ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS
Študentska organizacija UL

Revija izhaja štirikrat letno v 2.100 izvodih.

Cena izvoda je **6 €**, za študente **4 €**, za ustanove **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2016

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

- 3 Uvodnik
- 5 Potrebe po endoprotezah kolka in kolena v Sloveniji do leta 2050 – *Blaž Mavčič*
- 13 Elektronske klinične poti po svetu in pri nas – *Lea Jensterle, Primož Potočnik, Patricia Blatnik, Benjamin Bizjan*
- 23 Stresna kardiomiopatija – *Tilen Tumpaj, Nejc Pavšič, Matej Marinšek, Matjaž Bunc*
- 35 Okvare ledvenokrižničnega dela hrbtenice pri plesalcih klasičnega baleta – *Tanja Carli, Gregor Rečnik, Marko Hanc*
- 45 Vpliv obremenitev na delovnem mestu in bolniškega staleža med nosečnostjo na pojavnost prezgodnjega poroda – *Lea Bombač, Miha Lučovnik, Marjan Bilban*
- 55 Zdravljenje kostnih zasevkov – *Tadeja Gajser, Peter Leber, Irena Oblak*
- 63 Zunajcelični vezikli in njihov klinični potencial – *Jana Ferdin, Metka Lenassi*
- 83 Ketamin kot možen način zdravljenja odpornih depresij – *Anja Tomašević, Rok Tavčar*
- 91 Radiološka obravnava bolezensko spremenjenih bezgavk na vratu – *Maja Jakič, Katarina Šurlan Popovič*
- 103 Trombozirana travmatska anevrizma veje aksilarne arterije z distalno embolizacijo pri amaterskem igralcu odbojke – *Ingrid Požar, Matjaž Špan*
- 109 Poročila
- 113 Novice
- 123 Seznam diplomantov
- 125 Navodila avtorjem
- 131 Guidelines for Authors

Uvodnik

Drage bralke, spoštovani bralci, ob pričetku pisanja tega uvodnika me navdaja veselje in ponos, da kot glavni urednik sodelujem pri ustvarjanju Medicinskih razgledov, ki že od nekdaj skrbijo za ohranjanje tiskane besede med slovensko medicinsko literaturo. Veseli nas, da kljub modernizaciji in bliskovitemu razvoju informacijske tehnologije, število naših naročnikov vztrajno narašča.

Medicinski razgledi v tem letu vstopamo v 55. leto delovanja, kar smo želeli nakazati tudi z našo zunanjo podobo – nova barva – v takšni barvi nas še niste videli. Naša revija se kot otrok razvija in raste ter se v vseh teh letih neprestano izboljšuje pod budnim očesom generacij Razgledovcev, ki vsak posebej prispevamo k razpoznavnosti in odličnosti te strokovne medicinske publikacije. Skozi leta se je takšnih sprememb nabralo že kar precej, le eno pa ostaja nespremenjeno – skrb, da pride revija na nivoju, po katerem slovi že desetletja, redno in pravočasno v vaše poštne nabiralnike.

V zadnjem letu smo se še posebej trudili Medicinske razgledde ponovno približati širši množici študentov medicine in mladih specializantov. Tako smo začeli vsak teden na našem Facebook profilu objavljati Razgledde tedna – gre za zanimive klinične primere in vprašanja, na katere naši naročniki in spremljevalci na socialnih omrežjih pridno iščejo odgovore. Na koncu vsakega meseca izžrebamo srečneža, ki prejme praktično nagrado iz našega uredništva. Še posebej smo ponosni na našo beležko, za katero smo prepričani, da bo postala nepogrešljiv pripomoček za študente na pragu kliničnih predmetov.

V prihodnosti nas čaka veliko projektov, saj bomo poleg prenove nekaterih učbenikov, ki so pomemben del študijske literature in sodelovanja pri mnogih kongresih, izdali še zbirko specialnih statusov, ki bo služila kot dodatek k lani izdani beležki.

Na koncu bi se želel zahvaliti vsem avtorjem prispevkov, recenzentom, lektorjem, oblikovalcem pri podjetju Syncomp in tiskarni Pleško. Seveda pa gre največja zahvala mojim sodelavcem v Medicinskih razgledih – Mateju, Vanesi, Klemnu, Niku, Hani, Lani, Nini, Valentini, Ireni, Kristini, Niki, Andražu, Sari, obema Tjašama, Urbanu in Juretu. Hvala, da vsak po svoje prispevate svoj kamenček v mozaik dolgoletne tradicije Medicinskih razgledov.

Vam, dragi bralci, pa želim obilo užitkom ob prebiranju pričujoče številke.

Vse dobro!

Rok Kučan,
glavni urednik

Blaž Mavčič¹

Potrebe po endoprotezah kolka in kolena v Sloveniji do leta 2050

Demand for Hip and Knee Arthroplasty in Slovenia until 2050

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endoproteze sklepov, kolk, koleno

IZHODIŠČA. V Sloveniji doslej ni bilo objavljenih podatkov o pojavnosti in razširjenosti degenerativnih boleznih sklepov, zaradi katerih je potrebna vstavev totalnih endoprotez kolka in kolena. Namen prispevka je oceniti sedanje potrebe po endoprotezah kolka in kolena v slovenski populaciji in napovedati potrebe za obdobje 2015–2050. **METODE.** Starostno specifično pogostost vstavljenih endoprotez kolka in kolena v norveški populaciji smo uporabili na starostnih skupinah slovenske populacije in izračunali sedanje potrebe po endoprotezah velikih sklepov v Sloveniji. Nato smo iz statističnih napovedi demografskih gibanj posameznih starostnih skupin ocenili predvideno letno število vstavljenih endoprotez kolka in kolena za obdobje 2015–2050. **REZULTATI.** Glede na sedanje demografsko stanje bi morali v Sloveniji vsako leto vgraditi približno 3.500 primarnih endoprotez kolka in 2.200 primarnih endoprotez kolena. V prihajajočih desetletjih pa se bodo potrebe po endoprotezah velikih sklepov močno povečale in dosegle vrh leta 2045, ko naj bi bile približno 40 % večje od sedanjih (4.500 endoprotez kolka in 2.900 endoprotez kolena). **ZAKLJUČKI.** Sedanja zmogljivost ortopedskih bolnišnic na področju endoprotetike za zdaj zadostuje potrebam slovenske populacije. Povečanje potreb v prihodnjih desetletjih pa bo zahtevalo bistveno povečanje sredstev in bolnišničnih kapacitet v primerjavi s sedanjim stanjem.

ABSTRACT

KEY WORDS: arthroplasty, hip, knee

BACKGROUND. In Slovenia there is no published data on the incidence and prevalence of the degenerative joint disease that requires endoprosthetics. The aim of this paper is to assess the current demand for hip and knee endoprosthetics in the Slovenian population and to forecast the demand for the period 2015–2050. **METHODS.** The age-specific incidences of hip and knee arthroplasty in the Norwegian population were used on the age groups of the Slovenian population to calculate the current demand for large joint endoprosthetics in Slovenia. On the basis of statistical projections of demographic trends in different age groups, we then estimated the expected annual number of implanted hip and knee endoprostheses for the period 2015–2050. **RESULTS.** Given the current demographic situation, the annual demand of implanted endoprostheses in Slovenia is 3,500 primary

¹ Doc. dr. Blaž Mavčič, dr. med., Ortopedska klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 9, 1000 Ljubljana; blaz.mavcic@kclj.si

total hips and 2,200 primary total knees. In the coming decades, the demand for large joint endoprosthetics will significantly increase and reach the peak in 2045 with approximately 40% higher annual demand (4,500 hip and 2,900 knee endoprostheses). CONCLUSIONS. The present capacity of Slovenian orthopedic hospitals in large joint endoprosthetics suffices for the current demands of the Slovenian population. However, the increased demand in the coming decades will require a significant increase in funding and hospital capacities in comparison with the present situation.

UVOD

Osteoartroza kolka ali kolena je bolezen, ki se v večini primerov pojavi idiopatsko pri starejši populaciji, najuspešnejši način zdravljenja napredovale osteoartroze pa je vstavev totalne endoproteze (angl. *total endoprosthesis*, TEP) kolka ali kolena (1–4). V Sloveniji so se po letu 2000 začele močno podaljševati čakalne dobe za vstavev endoproteze kolka in kolena in so bile dolge že več kot tri leta, v letih 2007–2015 pa so se po zaslugi dodatno odobrenih sredstev močno skrajšale in za endoprotezo kolka v juniju 2015 znašajo 21–365 dni pod hitro ter 124–940 dni pod redno stopnjo nujnosti (5, 6). Krajšanje čakalne dobe v poljubnem sistemu storitvene dejavnosti je vedno posledica povečanja ponudbe, ki v določenem časovnem obdobju preseže povpraševanje. Skrajšanje čakalnih dob zato terja razmislek, ali se bodo zaradi velikega števila vstavljenih endoprotez v Sloveniji potrebe po endoprotetiki velikih sklepov dolgoročno zmanjšale.

Ker pri osteoartrozi od prvih simptomov do vstavitve endoproteze lahko mine več let ali celo desetletij, je za razumevanje epidemiologije osteoartroze velikih sklepov ključnega pomena dolgoročno spremljanje (1–4). Tako lahko ob povprečni starosti 70 let za vstavev TEP kolka ali kolena sklepamo, da večina bolnikov, ki bodo leta 2050 potrebovali endoprotezo kolka oziroma kolena, danes že živi med nami in so v povprečju stari 35 let (7, 8). V Sloveniji doslej ni bilo objavljenih podatkov o pojavnosti in razširjenosti degenerativnih bolezni, zaradi katerih je potrebna vstavev TEP kolka oziroma kolena, pa tudi

načrti glede potreb po zdravljenju osteoartroze velikih sklepov v prihodnosti ne obstajajo.

Namen prispevka je oceniti sedanje potrebe po endoprotetiki kolka in kolena v Sloveniji, jih primerjati z obstoječo zmogljivostjo slovenskih ortopedskih bolnišnic ter na podlagi demografskih napovedi napovedati potrebe po endoprotetiki kolka in kolena za obdobje 2015–2050.

METODE

Natančnih podatkov o sedanji razširjenosti napredovale osteoartroze kolka in kolena v Sloveniji ni na razpolago. Zaradi soodvisnosti med starostjo posameznika in stopnjo napredovanja osteoartroze je razširjenost bolezni v določeni državi močno odvisna od starostne strukture prebivalstva (7, 9). Poleg objektivno vidne omejene gibljivosti v sklepu in rentgenskih sprememb ostaja ključna indikacija za operacijo subjektivni simptom bolečine, zato odločitve o nujnosti vstavitve endoproteze kolka ali kolena ni mogoče popolnoma objektivizirati. Indikacije za vstavev endoproteze kolka in kolena se razlikujejo tudi med različnimi državami in zdravstvenimi sistemi (10). Število dejansko vstavljenih endoprotez kolka ali kolena pa je poleg prej naštetih dejavnikov odvisno še od razvitosti zdravstvenega sistema, finančnih zmožnosti in dostopnosti zdravstvenega zavarovanja (11).

Dodatne težave pri analizi potreb po endoprotetiki kolka in kolena predstavljajo spreminjanje dolžin čakalnih dob v Sloveniji v zadnjih letih, pospešeno operiranje bolnikov po večletnem čakanju na poseg in

nerazložljivo velika spremenljivost čakalnih dob med posameznimi bolnišnicami (npr. redna čakalna doba v juniju 2015 za endoprotezo kolena v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec znaša 126 dni, v Splošni bolnišnici Jesenice pa 720 dni), zato zgolj iz letnega števila vstavljenih endoprotez ni mogoče zanesljivo oceniti dejanskih novonastalih potreb po endoprotetiki kolka in kolena v posameznem letu (5, 6). Če pa obravnavamo državo, kjer že več let ni daljših čakalnih dob za endoprotetiko velikih sklepov (čakalna doba znaša manj kot štiri mesece), potem lahko sprejmemo predpostavko, da vsakoletno število vstavljenih endoprotez ustreza dejanskim potrebam populacije v tistem letu – torej lahko iz števila vstavljenih umetnih sklepov ocenimo pojavnost napredovale artroze velikih sklepov v populaciji. Takšna država je Norveška, kjer je število vstavljenih primarnih endoprotez kolka in kolena v zadnjih letih stabilno in se le polagoma spreminja, letna poročila o številu vstavljenih endoprotez in zapletih pa so javno dostopna v Norveškem registru endoprotez že od leta 1994 (8, 9).

Pri izdelavi ocene o potrebah po endoprotetiki kolka in kolena smo izhajali iz podatkov Norveškega registra endoprotez, saj norveški zdravstveni sistem (8):

- po demografski sestavi približno ustreza slovenski populaciji,
- objavlja zelo izčrpna vsakoletna poročila o številu vstavljenih endoprotez kolka oziroma kolena,

- je na področju endoprotetike dosegel stacionarno stanje z minimalno čakalno dobo, zato lahko privzamemo, da število vstavljenih endoprotez v enem letu ustreza potrebam po endoprotezah v tistem letu in
- je strokovno visoko razvit in dovolj finančno zmogljiv, da upošteva najsodobnejše smernice na področju endoprotetike.

Iz norveške populacije smo pridobili podatke o letnem številu vstavljenih primarnih TEP kolka in kolena v posameznih starostnih skupinah in o številu prebivalcev v posameznih starostnih skupinah (8, 12). Uporabili smo podatke za leto 2009 zaradi izključitve morebitnega vpliva svetovne gospodarske krize na slovenski in norveški zdravstveni sistem v zadnjih letih (13). Nato smo starostno specifično pogostnost vstavljenih endoprotez uporabili na starostnih skupinah slovenske populacije v istem letu in izračunali sedanje potrebe po endoprotetiki velikih sklepov v Sloveniji (14). Nazadnje smo iz statističnih napovedi demografskih gibanj posameznih starostnih skupin v naslednjih desetletjih ocenili predvideno letno število vstavljenih endoprotez kolka in kolena za obdobje 2015–2050 (15).

REZULTATI

Iz števila vstavljenih primarnih TEP kolka in kolena na Norveškem v letu 2009 po petih starostnih skupinah in iz demografskih podatkov o številu prebivalcev na Norveškem v enakih starostnih skupinah smo za

Tabela 1. Število primarnih totalnih endoprotez kolka na Norveškem v letu 2009 po starostnih skupinah. TEP – totalna endoproteza.

Starostna skupina	< 45	45–59	60–69	70–79	> 79	Skupaj
Število vstavljenih TEP kolka	229	1.279	2.334	2.170	947	7.029
Število prebivalcev v tej starostni skupini dne 31. 12. 2009	2.895.854	948.490	503.243	290.590	220.022	4.858.199
TEP kolka na en milijon prebivalcev v tej starostni skupini	103	1.349	4.639	7.467	4.303	-

vsako starostno skupino izračunali število vstavljenih primarnih TEP kolka (tabela 1) in kolena (tabela 2) na 1 milijon prebivalcev (8, 12).

Glede na starostno specifične potrebe po TEP kolena in TEP kolka za norveško

populacijo (tabela 1 in tabela 2) smo v vsaki od starostnih skupin slovenske populacije izračunali potrebe po številu vstavljenih primarnih endoprotez kolka in kolena v Sloveniji za leto 2009 (tabela 3 in tabela 4) (14).

Tabela 2. Število primarnih totalnih endoprotez kolena na Norveškem v letu 2009 po starostnih skupinah. TEP – totalna endoproteza.

Starostna skupina	< 45	45-59	60-69	70-79	> 79	Skupaj
Število vstavljenih TEP kolena	81	717	1.592	1.531	505	4.425
Število prebivalcev v tej starostni skupini dne 31. 12. 2009	2.895.854	948.490	503.243	290.590	220.022	4.858.199
TEP kolena na en milijon prebivalcev v tej starostni skupini	28	756	3.163	5.267	2.297	-

Tabela 3. Potrebe po primarnih totalnih endoprotezah kolka v Sloveniji za leto 2009 po starostnih skupinah. TEP – totalna endoproteza.

Starostna skupina	< 45	45-59	60-69	70-79	> 79	Skupaj
TEP kolka na en milijon prebivalcev v tej starostni skupini v norveški populaciji	103	1.349	4.639	7.467	4.303	-
Število prebivalcev v Sloveniji v tej starostni skupini dne 31. 12. 2009	1.136.260	460.985	210.498	159.036	80.170	2.046.976
Potrebe po TEP kolka v starostnih skupinah v Sloveniji	117	622	976	1.188	345	3.248

Tabela 4. Potrebe po primarnih totalnih endoprotezah kolena v Sloveniji za leto 2009 po starostnih skupinah. TEP – totalna endoproteza.

Starostna skupina	< 45	45-59	60-69	70-79	> 79	Skupaj
TEP kolena na en milijon prebivalcev v tej starostni skupini v norveški populaciji	28	756	3.163	5.267	2.297	-
Število prebivalcev v Sloveniji v tej starostni skupini dne 31. 12. 2009	1.136.260	460.985	210.498	159.036	80.170	2.046.976
Potrebe po TEP kolena v starostnih skupinah v Sloveniji	32	348	666	838	184	2.068

Na enak način smo ob upoštevanju in TEP kolena v Sloveniji v letih 2015–2050 demografskih napovedi za Slovenijo izračunali oceno potreb po primarnih TEP kolka (tabela 5 in tabela 6) (15).

Tabela 5. Napoved potreb po primarnih totalnih endoprotezah kolka v Sloveniji v letih 2015–2050. TEP – totalna endoproteza.

Starostna skupina	< 45	45–59	60–69	70–79	> 79	Skupaj
Število prebivalcev v letu 2015	1.056.937	458.700	249.572	160.284	93.315	2.018.808
TEP kolka	109	619	1.158	1.197	402	3.484
Število prebivalcev v letu 2020	1.009.900	450.081	282.493	171.432	102.784	2.016.690
TEP kolka	104	607	1.310	1.280	442	3.744
Število prebivalcev v letu 2025	953.565	454.978	284.880	208.065	112.692	2.014.180
TEP kolka	98	614	1.321	1.554	485	4.072
Število prebivalcev v letu 2030	903.376	454.383	284.916	237.550	125.772	2.005.997
TEP kolka	93	613	1.322	1.774	541	4.343
Število prebivalcev v letu 2035	867.274	443.658	280.363	242.166	155.896	1.989.357
TEP kolka	89	598	1.300	1.808	671	4.467
Število prebivalcev v letu 2040	853.673	401.178	287.639	244.324	178.507	1.965.321
TEP kolka	88	541	1.334	1.824	768	4.556
Število prebivalcev v letu 2045	851.934	356.303	292.645	242.003	192.498	1.935.383
TEP kolka	88	481	1.357	1.807	828	4.561
Število prebivalcev v letu 2050	850.035	326.953	272.803	250.486	200.572	1.900.849
TEP kolka	88	441	1.265	1.870	863	4.528

Tabela 6. Napoved potreb po primarnih totalnih endoprotezah kolena v Sloveniji v letih 2015–2050. TEP – totalna endoproteza.

Starostna skupina	< 45	45–59	60–69	70–79	> 79	Skupaj
Število prebivalcev v letu 2015	1.056.937	458.700	249.572	160.284	93.315	2.018.808
TEP kolena	29	347	789	844	214	2.224
Število prebivalcev v letu 2020	1.009.900	450.081	282.493	171.432	102.784	2.016.690
TEP kolena	28	340	893	903	236	2.401
Število prebivalcev v letu 2025	953.565	454.978	284.880	208.065	112.692	2.014.180
TEP kolena	27	344	901	1.096	259	2.626
Število prebivalcev v letu 2030	903.376	454.383	284.916	237.550	125.772	2.005.997
TEP kolena	25	343	901	1.251	289	2.810
Število prebivalcev v letu 2035	867.274	443.658	280.363	242.166	155.896	1.989.357
TEP kolena	24	335	887	1.276	358	2.880
Število prebivalcev v letu 2040	853.673	401.178	287.639	244.324	178.507	1.965.321
TEP kolena	24	303	910	1.287	410	2.934
Število prebivalcev v letu 2045	851.934	356.303	292.645	242.003	192.498	1.935.383
TEP kolena	24	269	926	1.275	442	2.935
Število prebivalcev v letu 2050	850.035	326.953	272.803	250.486	200.572	1.900.849
TEP kolena	24	247	863	1.319	461	2.914

RAZPRAVA

Naši rezultati kažejo, da bi morali v Sloveniji glede na starostno specifične potrebe po endoprotetiki in glede na sedanje demografsko stanje vsako leto vgraditi približno 3.500 primarnih endoprotez kolka in 2.200 primarnih endoprotez kolena. V prihodnjih desetletjih se bodo potrebe po endoprotetiki med posameznimi starostnimi skupinami precej razlikovale. Demografske napovedi nakazujejo, da se bodo v starostni skupini do 69 let potrebe po endoprotezah kolka in kolena minimalno povečale še do leta 2025, kasneje se bodo stabilizirale in začele počasi upadati. V starostni skupini nad 70 let pa se bodo v prihajajočih desetletjih potrebe po endoprotetiki velikih sklepov močno povečale in dosegle vrh leta 2045, ko naj bi bile približno 40 % večje od sedanjih.

Glede na razpoložljive podatke sedanja zmogljivost ortopedskih bolnišnic na tem področju zadostuje trenutnim potrebam v populaciji, saj je bilo v letu 2014 v Sloveniji vstavljenih 2.985 endoprotez kolka brez zapletov in 1.048 endoprotez kolka z zapleti ali revizijskih endoprotez kolka, skupno torej 4.033 endoprotez kolka (kar vključuje primarne totalne, delne in revizijske endoproteze kolka) (16). Glede kolenških operacij v Sloveniji v letu 2014 so objavljeni podatki o 2.381 primarnih in 100 revizijskih endoprotezah kolena, skupno je bilo vgrajenih 2.481 endoprotez kolena (16). Letna zmogljivost endoprotetike v slovenskih ortopedskih bolnišnicah (skupaj 6.514 endoprotez kolka in kolena – primarne, revizijske, delne) za zdaj presega sprotne vsakoletne potrebe po primarni endoprotetiki. Ocenjena potreba za leto 2015 z našo metodologijo je 5.708 primarnih endoprotez kolka in kolena skupaj, dejanska realizacija Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije v letu 2014 pa je znašala 5.366 (8, 9, 15).

Skrajšanje čakalne dobe za endoprotetiko velikih sklepov na najnižjo možno raven

v nekaterih slovenskih bolnišnicah se sklada z izsledki naše analize, da v Sloveniji trenutno obstajajo zadostne kapacitete za pokritje trenutnih potreb po endoprotetiki. Iz tega je mogoče sklepati, da je skrajšanje čakalnih dob v zadnjih letih zgolj odraz začasnega presežka opravljenih operacij nad številom novonastalih indikacij, kar pa ne pomeni, da so se potrebe po endoprotetiki v populaciji trajno zmanjšale. Skrajšanje čakalne dobe na najnižjo možno raven ne pomeni, da potreb po endoprotetiki ni več oziroma da v prihodnosti ne bo tovrstnih bolnikov. Gre le za vzpostavitev stacionarnega stanja, v katerem se vsako leto vgradi toliko endoprotez, kolikor novih indikacij v tistem letu nastane. Čeprav je bilo v letih 2007–2015 na letni ravni v Sloveniji vstavljenih bistveno več endoprotez kot kadarkoli doslej, je bilo število čakajočih na endoprotezo kolka z dne 1. 6. 2015 še vedno 2.748, na endoprotezo kolena pa 3.305, in se v primerjavi s preteklimi leti celo povečuje (5). Vsakršno zmanjševanje načrtovanega števila vstavitvev endoprotez kolka oziroma kolena v naslednjih letih pod raven trenutnih potreb utegne čakalne dobe ponovno podaljšati. Sedanji obseg vgrajevanja TEP kolka in kolena z izrednim financiranjem torej ne bo zadoščal samo začasno, saj demografske napovedi kažejo trajno povečane potrebe po primarni endoprotetiki do maksimalnega števila 7.500 TEP kolka in kolena. Zaradi daljšanja življenjske dobe in porasta primarne endoprotetike je (podobno kot pri endoprotezah kolka) mogoče dodatno pričakovati tudi porast deleža revizijskih operacij endoprotez kolena na 10–15 %, ki ga v Zahodni Evropi opažajo že sedaj (8, 9). Vse to utegne imeti daljnosežne posledice za operativne in kadrovske zmogljivosti zdravstvenega sistema na tem področju. Podobno tudi v drugih zahodnih državah ugotavljajo, da bodo potrebe po endoprotetiki v prihodnjih desetletjih močno presegle obstoječe zmogljivosti njihovih zdravstvenih sistemov (17–20).

Predstavljene napovedi v tem prispevku temeljijo na obstoječih starostno specifičnih indikacijah za vstavitev endoprotez kolka ali kolena, zato je predvideno povečanje potreb po endoprotetiki izključno posledica demografskih gibanj (15). Trenutna raven medicinske znanosti ne predvideva, da bi se indikacije za endoprotetiko kolka v prihodnosti začele zmanjševati, razen če bi iznašli učinkovite načine preprečevanja oziroma zdravljenja idiopatske osteoartroze kolka, ki predstavlja skoraj 90 % vseh indikacij za vsaditev umetnega sklepa (8). Tudi na področju endoprotetike kolena ni opaziti, da bi uporaba artroskopskih metod zdravljenja kolena v zadnjih desetletjih pomembno zmanjšala pojavnost kolenske artroze (1, 2). Zaradi velikega porasta potreb po elektivni endoprotetiki velikih sklepov pri starejših utegne postati postavljanje indikacij bolj zapleteno, kot je bilo doslej. Vprašanje pričakovane koristi in tveganja elektivnih posegov v starejših starostnih skupinah namreč ni odvisno samo od stanja v bolečem sklepu, temveč tudi od splošnega zdravstvenega stanja bolnika, pridruženih kroničnih bolezni, njegove psihofizične zmogljivosti in funkcionalnih zahtev, na

katere lahko vplivajo tudi socialne razmere (1–4). Z izboljšanjem obvladovanja kroničnih bolezni se torej utegne še dodatno povečati število bolnikov, ki so sposobni za vstavitev endoproteze kolka oziroma kolena, kljub nespremenjeni razširjenosti osteoartroze velikih sklepov v splošni populaciji.

ZAKLJUČEK

Sedanja zmogljivost ortopedskih bolnišnic na področju endoprotetike za zdaj zadostuje potrebam slovenske populacije, kar pomeni, da se ob upoštevanju starostno specifičnih potreb in glede na sedanje demografsko stanje vsako leto vgradi približno 3.500 primarnih endoprotez kolka in 2.200 primarnih endoprotez kolena. V prihodnjih 40 letih je na podlagi napovedi demografskih gibanj pričakovati še vsaj 40 % povečanje vsakoletnih potreb po primarni endoprotetiki kolka (približno 4.500) in kolena (približno 2.900). Poleg tega je pričakovati tudi povečanje števila revizijskih operacij kolena. Takšno stanje bo zahtevalo bistveno povečanje sredstev in bolnišničnih kapacitet v primerjavi s sedanjim stanjem v slovenski ortopediji.

LITERATURA

1. Canale ST, Beatty JH. Campbell's operative orthopaedics. 11th ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2008.
2. Solomon L. Osteoarthritis. In: Solomon L, Warwick D, Nayagam S, eds. Apley's System of Orthopaedics and Fractures. 9th ed. London: Hodder-Arnold; 2010. p. 85–102.
3. Antolič V. Totalna kolenska endoproteza. In: Antolič V, Vengust R, Pompe B, eds. Koleno: klinične poti zdravljenja. XXVII. Ortopedski dnevi; 2011; Ljubljana. Ljubljana: Ortopedska klinika; 2011. p. 47–9.
4. Miller MD, Thompson SR, Hart J. Review of orthopaedics. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 360–427.
5. Nacionalno spremljanje čakalnih dob – Mesečno poročilo o čakalnih dobah na dan 1. 6. 2015 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2015 [citirano 2015 Jun 1]. Dosegljivo na: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/porocilo_nacas_1.6.2015.pdf
6. Nacionalno spremljanje čakalnih dob – preliminarno poročilo 1. 6. 2015 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2015 [citirano 2015 Jun 1]. Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/>
7. Passias PG, Bono JV. Total hip arthroplasty in the older population. *Geriatrics and Aging*. 2006; 9 (8): 535–43.
8. The Norwegian Arthroplasty Register [internet]. Bergen: Centre of Excellence of Joint Replacements. Report 2009 [citirano 2013 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://nrlweb.ihelse.net/eng/default.htm>
9. Lohmander LS, Engesaeter LB, Herberts P, et al. Standardized incidence rates of total hip replacement for primary hip osteoarthritis in the 5 Nordic countries: similarities and differences. *Acta Orthop*. 2006; 77 (5): 733–40.
10. Lai YS, Wei HW, Cheng CK. Incidence of hip replacement among national health insurance enrollees in Taiwan. *J Orthop Surg Res*. 2008; 3: 42–51.
11. Merx H, Dreinhöfer K, Schröder P, et al. International variation in hip replacement rates. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62 (3): 222–6.
12. Population 1 January and population changes during the calendar year [internet]. Statistics Norway. 1951–2012 [citirano 2015 Feb 1]. Dosegljivo na: http://statbank.ssb.no/statistikkbanken/default_fr.asp?PLanguage=1
13. Despite recessionary pressures, patient and surgeon demand will drive the joint arthroplasty and fixation bone cement market by 7% annually through 2013 [internet]. Millenium Research Group; 2009 [citirano 2015 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://mrg.net/news-and-events/press-releases/despite-recessionary-pressures-patient-and-surgeon.aspx>
14. Podatkovni portal SI-STAT. Prebivalstvo [internet]. Statistični urad Republike Slovenije. [citirano 2015 Feb 1]. Dosegljivo na: http://pxweb.stat.si/pxweb/Database/Dem_soc/Dem_soc.asp
15. Population Projections [internet]. Eurostat. [citirano 2015 Feb 1]. Dosegljivo na: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/population/data/main_tables
16. Podatki o planu in realizaciji za zdravstvene storitve ZZZS: Realizacija SPP za obdobje 1-12/2014 [internet]. Ljubljana: ZZZS. 2015 [citirano 2015 Jun 1]. Dosegljivo na: https://partner.zzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravstvene_storitve/plan_in_realizacija/podatki_o_planu_in_realizaciji_zdrav_storitve
17. Robertsson O, Dunbar MJ, Knutson K, et al. Past incidence and future demand for knee arthroplasty in Sweden. A report from the Swedish Knee Arthroplasty Register regarding the effect of past and future population changes on the number of arthroplasties performed. *Acta Orthop Scand*. 2000; 71 (4): 376–80.
18. Pollack P. When demand exceeds supply [internet]. American Academy of Orthopaedic Surgeons: AAOS Now. 2009 Issue [citirano 2013 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.aaos.org/news/aaosnow/jan09/clinical1.asp>
19. Villanueva-Martínez M, Hernandez-Barrera V, Chana-Rodríguez F, et al. Trends in incidence and outcomes of revision total hip arthroplasty in Spain: a population based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012; 13: 37–46.
20. Piscitelli P, Iolascon G, Di Tanna G, et al. Socioeconomic burden of total joint arthroplasty for symptomatic hip and knee osteoarthritis in the Italian population: a 5-year analysis based on hospitalization records. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64 (9): 1320–7.

Lea Jensterle¹, Primož Potočnik², Patricia Blatnik³, Benjamin Bizjan⁴

Elektronske klinične poti po svetu in pri nas

Electronic Clinical Pathways in Slovenia and Globally

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: klinične poti, elektronske klinične poti

Članek opiše pojem kliničnih poti in elektronskih kliničnih poti ter izpostavi prednosti, ki jih prinaša vpeljava le-teh v bolnišnične procese. Uvedba kliničnih poti je povezana s številnimi prednostmi – zmanjšanje zapletov v času zdravljenja v bolnišnici, izboljšanje dokumentacije, skrajšanje ležalne dobe, boljše vodenje procesov in s tem zmanjšanje bolnišničnih stroškov. Elektronske klinične poti imajo v primerjavi s papirnatimi še druge dodatne prednosti – lažje pregledovanje, obvladovanje in prilagajanje kliničnih procesov ter omogočanje zbiranja in analize podatkov. Članek predstavi uporabo kliničnih poti po svetu in izpostavi precejšnjo razdrobljenost pojmov in definicij. Na koncu je predstavljeno stanje uporabe kliničnih poti v Sloveniji. Četudi se je uvedba kliničnih poti pri nas uradno začela že z letom 2006 in Področnim dogovorom za bolnišnice ter so klinične poti vključene tudi v sedanjo Nacionalno strategijo kakovosti in varnosti v zdravstvu, slednje še niso zares zaživele ter postale sestavni del bolnišničnih procesov.

ABSTRACT

KEY WORDS: clinical pathways, electronic clinical pathways

The paper describes the concept of clinical pathways and electronic clinical pathways, and highlights the benefits brought about by the introduction of pathways in the hospital processes. The introduction of clinical pathways is associated with many advantages: reduction in number of complications during hospital stays, improvement of documentation, reduction of inpatient length of stay, better process control, and thereby reduced hospital costs. In comparison to paper ones, electronic clinical pathways have additional advantages: easier review, management and adaptation of clinical processes, and facilitation of data collection and analysis. The article briefly reviews the use of clinical pathways around the world and highlights a considerable fragmentation of terms and definitions. We conclude by presenting the use of clinical pathways in Slovenia. Even though the introduction of clinical pathways officially began in 2006 with »A Sector Agreement for the Hospitals« and clinical pathways are included in the present National Strategy of Quality and Safety in Health Care, they have not really come to life yet and have not become an integral part of hospital processes.

¹ Dr. Lea Jensterle, univ. dipl. teol., Inštitut Andrej Marušič, Univerza na Primorskem, Muzejski trg 2, 6000 Koper; lea.jensterle@upr.si

² Prof. dr. Primož Potočnik, dipl. ing. mat., Inštitut Andrej Marušič, Univerza na Primorskem, Muzejski trg 2, 6000 Koper

³ Mag. Patricia Blatnik, univ. dipl. ekon., Abelium, d. o. o., Kajuhova ulica 90, 1000 Ljubljana

⁴ Dr. Benjamin Bizjan, univ. dipl. ing. str., Abelium, d. o. o., Kajuhova ulica 90, 1000 Ljubljana

Pričujoče raziskovalno delo je bilo delno financirano v okviru projekta L1-4292 »Odkrivanje nepravilnosti in goljufij pri financiranju javnih zdravstvenih storitev« s strani Agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije.

UVOD

Klinične poti postajajo v okviru zdravstvenih sistemov že povsem uveljavljen pojem, ki je čedalje pogosteje uvrščen tudi na dnevni red Evropske unije (EU). Mednarodne izkušnje namreč kažejo, da ima uvedba kakovostnih kliničnih poti ključno vlogo pri izboljšanju kakovosti procesa zdravljenja in obravnave bolnika v smislu boljših zdravstvenih izidov brez dodatnih finančnih obremenitev za izvajalce. To naslavlja dve najpomembnejši vodili sodobnih zdravstvenih sistemov – nižanje stroškov in izboljšanje kakovosti zdravljenja, s tem pa povečanje učinkovitosti delovanja bolnišnic in ostalih zdravstvenih ustanov, kjer se uporabljajo. Klinične poti se naslanjajo na klinične dokaze oz. klinične smernice.

DEFINICIJA

O definiciji kliničnih poti še ni dosežene-ga popolnega soglasja (1–3). Danes lahko za merodajno vzamemo definicijo Evropskega združenja za klinične poti (angl. *European Pathway Association*) (4): »Klinična pot je kompleksno posredovanje za skupinsko odločanje in organizacijo procesov nege za dobro definirano skupino bolnikov znotraj dobro definirane obdobja. Značilnosti, ki opredeljujejo klinične poti, vključujejo (5):

- eksplicitno določitev ciljev in ključnih elementov nege, ki slonijo na dokazih, dobrih praksah ter bolnikovih pričakovanjih in karakteristikah,
- olajšanje komunikacije znotraj članov skupine in z bolniki ter njihovimi družinami,
- koordinacija procesov nege s koordinacijo vlog in določanja zaporedja dejavnosti večdisciplinarnega oskrbovalnega tima, bolnikov in njihovih sorodnikov,
- dokumentiranje, spremljanje in ocenjevanje odstopanj in rezultatov ter
- identifikacija primernih virov.«

V Sloveniji je Ministrstvo za zdravje podalo naslednji opis klinične poti: »Klinične poti so orodje, s pomočjo katerega integriramo

različne vidike obravnave bolnika, obenem pa z njimi konkretiziramo klinične smernice v plan oskrbe posameznega bolnika (5).«

Cilj klinične poti je povečati kakovost preko kontinuiranega oz. celostnega procesa obravnave z izboljšanjem bolnikovih izidov, prilagojenih tveganjem, promocijo bolnikove varnosti, povečanjem bolnikovega zadovoljstva in optimizacija porabe virov (6).

Poleg izraza klinična pot (angl. *clinical pathway*) se v tujini uporabljajo tudi drugi izrazi (angl. *care pathway*, *care map*, *critical pathway* in *integrated care pathway*). Podrobneje so poimenovanja naštetja še spodaj.

PREDNOSTI

Kot prikazujejo nedavne študije, je uvedba kliničnih poti povezana s številnimi prednostmi, izmed katerih lahko izpostavimo predvsem zmanjšanje zapletov v času zdravljenja v bolnišnici, izboljšanje dokumentacije, skrajšanje ležalne dobe in nemalokrat tudi boljše vodenje procesov ter s tem zmanjšanje bolnišničnih stroškov. Z bolj organiziranim pristopom do obravnave bolnika se namreč zmanjšujejo podvajanja in nepotrebni koraki ali storitve v času zdravljenja (7–9). Klinične poti spodbujajo bolj integrirano in kakovostno obravnavo ter so ena glavnih metodologij za organizacijo in koordinacijo procesov oskrbe (10).

Ronellenfitsch s sodelavci je pregledal 30 študij o kliničnih poteh v ZDA, Koreji, Singapurju, Španiji, Kanadi in na Japonskem. Študije so pokazale, da vpeljava kliničnih poti vodi do občutnega znižanja stroškov za številne postopke, med drugimi tudi za številne kirurške posege. Omenjeno znižanje stroškov je bilo doseženo s skrajšanjem ležalne dobe, zmanjšanjem števila diagnostičnih posegov (laboratorijski pregledi in slikovne preiskave) ter količine in spremenljivosti porabljenega materiala. Drugi, pomembnejši, vidik je izboljšanje kakovosti oskrbe. Ronellenfitsch s sodelavci navaja konkretne rezultate, ki so povezani

z zmanjšano obolevnostjo (npr. pljučnica in slabost pri bolnikih po operacijah na srcu); zmanjšal se je tudi odstotek okužb in drugih zapletov pri posegih ledvičnih presaditev (pri prejemnikih). Četudi gre za dokaj subjektivno merilo, pregled študij zaključuje, da se je z vpeljavo kliničnih poti izboljšalo zadovoljstvo bolnikov in zdravstvenih delavcev. Nadalje je uvedba kliničnih poti prinesla transparenten pregled oskrbe bolnikom, ki so dobili pregled nad potekom lastnega zdravljenja (6).

Müller se je s sodelavci v svoji študiji osredotočil na vpliv kliničnih poti na stroške, delež zapletov in dejavnosti zdravstvene nege. Študija je zajemala bolnike, ki so prestali laparoskopsko holecistektomijo, odprto operacijo kile in želodčni obvod. Rezultati prikazujejo, da so klinične poti zmanjšale pooperativno hospitalizacijo za 28 %, medtem ko je delež ponovnega sprejema v 30 dneh od posega ostal nespremenjen. Skupni povprečni stroški so se zmanjšali za 25 %, stroški za diagnostične preiskave pa za 33 %. Število ur bolnišnične oskrbe se je zmanjšalo, s čimer so se stroški zmanjšali za 24 %. Opazno je bilo tudi zmanjšanje pooperativnih zapletov pri skupini bolnikov, ki so bili na klinični poti (11).

Obsežen Cochranov pregled je zaobjel 27 študij, ki so vključevale 11.398 preiskovancev. Od tega je 20 študij primerjalo samostojne klinične poti z običajno nego. Nakazale so zmanjšanje znotrajbolnišničnih zapletov in izboljšanje dokumentacije, niso pa uspeli pokazati razlik v ponovnih sprejemih v bolnišnico in znotrajbolnišnični smrtnosti. Nadalje so študije pokazale občutno skrajšanje časa hospitalizacije in znižanje bolnišničnih stroškov (12).

O skrajšanju časa hospitalizacije poroča tudi študija avtorja Min Zhang, ki poleg tega navaja še zmanjšanje deležev bolnišničnih okužb in pooperativnih zapletov ter celo zmanjšanje smrtnosti, povezane z določeno boleznijo (7).

ZGODOVINA KLINIČNIH POTI IN NJIHOVA PREVLADA PO SVETU DANES

Klinične poti izvirajo iz industrijskih procesov in so bile v zdravstvo v ZDA prvič vpeljane v zgodnjih 80. letih 20. stoletja. Prvič so bile sistematično uporabljene med letoma 1985 in 1987 v zdravstvenem centru New England Medical Center v Bostonu zaradi uvedbe skupin primerljivih primerov (angl. *diagnosis related groups*). V poznih 90. letih je več kot 80 % bolnišnic v ZDA uporabljalo vsaj nekaj poti, v Veliki Britaniji pa so bile klinične poti vpeljane v zgodnjih 90. letih (13). Med ZDA in Veliko Britanijo se kaže razlika v načinu razvoja kliničnih poti. Medtem ko je bil v prvi koncept kliničnih poti uporabljen kot okvir za uravnoteženje stroškov in kakovosti (kot odgovor na naraščajoče stroške zdravstvene oskrbe), pa v Veliki Britaniji klinične poti vidijo kot način doseganja neprekinjenosti oskrbe po zdravstvenih okoljih. V 90. letih so se negovalne klinične poti razvile v integralne klinične poti, ki vključujejo vse vidike bolnikove oskrbe (14).

Do danes so se klinične poti razširile že po celem svetu, čeprav njihova vloga še ni dobila povsem pravega mesta. Bolnišnice jih izvajajo kot metodo za spremljanje in reorganizacijo procesov, primarno z namenom izboljšanja učinkovitosti in hkratnega povečanja kakovosti oskrbe. Z njihovo vpeljavo se konkretizira koncept oskrbe, ki se osredotoča na bolnika, kar je danes eno glavnih vodil sodobnih zdravstvenih ustanov (15). Na voljo so številni članki, ki ponujajo informacije o konkretnih dobrih praksah in rezultatih, ki jih je prinesla vpeljavo določenih kliničnih poti v posameznih bolnišnicah v različnih delih sveta (15–19).

Evropsko združenje za klinične poti (angl. *European Pathway Association*) je leta 2006 izvedlo raziskavo o razširjenosti in uporabi kliničnih poti po svetu, v kateri je sodelovalo 23 držav s celega sveta. Zanimivo je, da se v 23 državah, ki jih je

zaobjela raziskava, uporablja kar 14 različnih poimenovanj za klinično pot: angl. *care map, care pathway, clinical pathway, clinical protocol, collaborative care plan, critical pathway, disease management, integrated care pathway, model of integrated patient pathway, patient pathway, patient's journey, standard operating procedures, standardized order set*. Poleg tega pa je bilo najdenih kar 67 različnih definicij. Tako veliko število različnih poimenovanj in definicij seveda vodi do določene zmede.

Raziskava je ugotovila, da so klinične poti večinoma uporabljene kot večdisciplinarno orodje za izboljšavo kakovosti in učinkovitosti ter kot komunikacijsko orodje med strokovnjaki za upravljanje in stan-

dardizacijo v cilj usmerjene nege. Niso pa toliko uporabljene kot orodje za zbiranje podatkov ali izobraževanje bolnikov. Večina kliničnih poti je papirnatih, so pa v mnogih državah že imeli izkušnje z informacijsko integracijo. Raziskava je prav tako pokazala, da so v večini držav klinične poti uporabljene za določene skupine bolnikov, cilj pa je bil, da bi se v petih letih število bolnikov na določeni poti podvojilo (če je bil ta cilj uspešen, ni znano).

Glede uporabe kliničnih poti so v okviru raziskave razdelili vprašalnik o uporabi kliničnih poti. Tabela 1 prikazuje rezultate raziskave na vprašanje o dejanski uporabi, možni uporabi in predvideni uporabi kliničnih poti. Odstotni deleži pomenijo

Tabela 1. Rezultati raziskave Evropskega združenja za klinične poti (angl. *European Pathway Association*) (4).

Delež bolnišnic in drugih zdravstvenih organizacij	Uporabljajo klinične poti	Bi lahko uporabili klinične poti	Bodo uporabljali klinične poti v naslednjih petih letih
81–100 %			
61–80 %		Avstralija, Kanada, Estonija, Savdska Arabija, Škotska, Anglija, Wales, ZDA	Estonija, Združeni Arabski Emirati
41–60 %		Avstrija, Belgija, Nemčija, Nizozemska, Singapur, Švica, Združeni Arabski Emirati	Avstralija, Kanada, Savdska Arabija, Singapur, Wales, ZDA
21–40 %	Estonija, Singapur, ZDA	Nemčija, Indija, Italija, Španija	Avstrija, Nemčija, Nizozemska, Škotska, Slovenija, Švica, Anglija
16–20 %		Kitajska, Danska, Nova Zelandija, Slovenija	Belgija, Kitajska, Danska, Guernsey, Italija, Nova Zelandija
11–15 %	Avstralija, Kanada, Anglija		
6–10 %	Avstrija, Savdska Arabija, Škotska, Wales		
1–5 %	Belgija, Kitajska, Danska, Nemčija, Guernsey, Italija, Nizozemska, Nova Zelandija, Slovenija, Španija, Švica		
0 %	Indija, Združeni Arabski Emirati		

delež bolnišnic in drugih zdravstvenih organizacij, ki so na vprašanje odgovorile pridrtilno.

Glede na rezultate raziskave se je izkazalo, da je treba opraviti še veliko dela, da bi lahko natančno opredelili, kaj klinična pot točno je, in da bi se izognili zmeda zaradi različnih poimenovanj. Povečati je treba število kliničnih poti, ki so v uporabi; vključiti je treba vse stroke znotraj organizacije in izven meja organizacije, same bolnike (pri oblikovanju kliničnih poti) ter praktično znanje višjega vodstva (4).

Izsledki so prav tako pokazali, da se klinične poti uporabljajo večinoma v učnih bolnišnicah in bolnišnicah, ki zdravijo akutna bolezenska stanja in poškodbe, ter da zgolj peščica kliničnih poti prečka meje določene organizacije. Večinoma so pri določeni klinični poti vključeni predvsem posamezni zdravniki in zdravstveni tehniki brez večjega sodelovanja vodstva bolnišnice. Izkazalo se je, da zgolj 43 % držav, ki so sodelovale v raziskavi, uporablja sistematičen pristop za razvoj, izvajanje in ocenjevanje kliničnih poti. Ker je bila to prva tovrstna raziskava, avtorji poudarjajo, da moramo biti pri interpretaciji rezultatov pazljivi, saj vzorec sodelujočih bolnišnic ni nujno reprezentativen vzorec vseh bolnišnic, ki uporabljajo klinične poti (20).

Četudi so klinične poti z globalnega vidika postale že dokaj uveljavljena praksa po svetu, je njihova vloga v marsikaterih državah še zmeraj precej skromna, sploh ob dejstvu, da naj bi bilo 60–80 % bolnikov v splošnih bolnišnicah primernih za oskrbo po klinični poti (15). Kljub splošnemu sprejetju kliničnih poti je do njihove prave uveljavitve še dolga pot.

ELEKTRONSKE KLINIČNE POTI

Klinične poti so v bolnišnicah sprva uvažali v papirnati obliki, v zadnjem času pa postaja vse bolj v ospredju potreba po informatizirani podpori ključnim (najpogostejšim) kliničnim procesom (e-klinične poti),

ki imajo v primerjavi s papirnatimi številne prednosti.

Papirnata oblika kliničnih poti ne more biti prilagojena posameznim bolnikom in po svoji naravi ni prožna, zato je z njo težko obvladovati potek nege bolnika, ki ima kompleksen primer bolezni ali več dodatnih diagnoz. Dostopne so zgolj enemu uporabniku naenkrat, kar lahko večkrat povzroča težave. Problematično je tudi zbiranje in obdelava podatkov, vključno z odstopanji. Nadalje papirnata oblika kliničnih poti ne omogoča povečevanja (angl. *zooming*) pomembnejših podatkov in enostavnega prevoda podatkov v elektronsko obliko (2).

Elektronske klinične poti v prvi vrsti omogočajo uporabniku prijazen, urejen dokumentacijski sistem, ki ne zahteva prepisovanja podatkov, potrebnih za izvajanje procesa (npr. zgodovinskih podatkov, podatkov za morebitne analize ali primerjave), v elektronsko obliko. E-klinične poti namreč temeljijo na podatkih, ki so že zbrani v informacijskem sistemu bolnišnice, hkrati pa omogočajo čim hitrejšo, v veliki meri avtomatizirano, dopolnjevanje z novimi dejstvi. Na ta način zmanjšamo tako čas kot tudi število napak pri vnosu, hkrati pa pridobimo močna orodja – iskanje, urejanje ter pregledovanje podatkov neposredno v procesu obravnave bolnika (2).

Tako na mikro- (bolnišnica) kot na makro- (nacionalnem) nivoju je seveda najbolj zanimiv pozitiven vpliv zmanjšanja napak pri vnosu podatkov o obravnavi, kar ob uporabi analitičnih orodij in orodij poslovne inteligence vodi v takojšnja poročila o izvajanju obravnave in dejanskih stroških ter uporabljenih virih, potrebnih za njihovo izvajanje. Kakršna koli optimizacija zdravstvenih in drugih podpornih procesov (npr. razporejanje osebja, uporaba prostorov in opreme, optimizacija nakupov opreme, načrtovanje zaposlitev idr.) ter določanje vrednosti povračila stroškov za posamezno obravnavo so seveda smiselni le, če temeljijo na dejanskih podatkih. S pravimi orodji

za informatizacijo kliničnih poti lahko omogočimo prožnost pri upravljanju s procesi, saj je mogoče posamezne e-klinične poti enostavno spreminjati glede na prilagojene klinične procese, ne da bi se pri tem izgubili že vneseni podatki iz obstoječih obravnav.

V zadnjih letih je tehnološki razvoj na področju informacijsko-komunikacijskih tehnologij (IKT) dosegel razvojno stopnjo, ko je zagotovljena zelo kakovostna omrežna infrastruktura (splet, mobilna in brezžična omrežja), omogočen je najem ogromnih računskih in spominskih kapacitet, na trg pa so prišle tudi tablične mobilne naprave, ki omogočajo mobilni dostop do podatkov.

V zadnjem času se je razvilo računalništvo v oblaku (angl. *cloud computing*), pri katerem uporabniki dostopajo do računalniških storitev »v oblaku« prek svetovnega spleta, kar z uporabo brskalnika ali neposredno iz aplikacije na mobilni napravi; najpogosteje govorimo o modelu »programska oprema kot storitev« (angl. *software as a service*). Prednosti uporabe takega pristopa je veliko, predvsem pa ta, da uporabnikom teh storitev ni treba več skrbeti za pogoje (strojna in programska oprema, kompatibilnost, standardi, nadgradnje, varnost, tehnologije, podpora ter elastičnost sistema), ki so potrebni za podporo takih storitev.

Semantični splet (Splet 3.0) kot nadgradnja Spleta 2.0, ki je v uporabi danes, predvideva prehod tehnologij in konceptov za streženje nestrukturiranih in delno strukturiranih vsebin v »splet vsebin«. Temelji na ideji skupnega ogrodja za deljenje vsebin med različnimi uporabniki, storitvami in pametnimi agenti. Tukaj je poleg interoperabilnosti pomembna predvsem podpora pametnemu deljenju podatkov, ki ga lahko neposredno izvajajo stroji (avtomatizirane storitve iz oblaka). Razvoj spletnih aplikacij se na tehničnem področju spreminja in gre v smeri pametnih storitev, podprtih z oblakom, kjer so vsebine in storitve opisane na način, da jih je mogoče uporabiti v podpori procesov iz realnega življe-

nja. Procesni podpirajo prikaz večpredstavne vsebine, interakcijo uporabnika (vnos v obrazce) ter avtomatizirane akcije, ki jih ob spremembi stanja posameznega zapisa v ozadju sproži aplikacijski strežnik (opozorilo, aktivacija skripte ipd.). Spletne strani oz. spletne aplikacije, kot jih poznamo danes, niso primerne za podporo procesom, saj so pogosto »zapečene« in jih brez posegov v programsko kodo ni mogoče dovolj prožno prilagajati; podpora spremembi procesa danes skoraj vedno pomeni tudi nadgradnjo specifične aplikacije.

Pri razvoju vsebin je treba razmišljati o vsebinah, ki so podprte z ogroddjem za procesno podprto generiranje vsebin iz oblake in jih je mogoče uporabljati v povezavi s pametnimi senzorji na mobilnih napravah, ki jih imajo uporabniki vedno pri roki. Informatiziran zapis in uporaba e-kliničnih poti ob podpori storitev računalništva v oblaku omogoči uporabnikom (zdravstvenemu osebju) pregledovanje zabeleženih kliničnih poti z različnih lokacij in naprav, sodelovalni način dela ter deljenje informacij različnim uporabnikom. Konkretno lahko elektronska oblika kliničnih poti vsebuje številne funkcionalnosti, od katerih so nekatere osnovnega pomena, druge pa izbirne glede na lokalne potrebe določene zdravstvene ustanove. Wakamiya in Yamauchi v svoji raziskavi navajata 17 standardnih funkcionalnosti e-kliničnih poti, ki se nanašajo na prikaz, zapisovanje, naročanje, urejanje, zapisovanje odstopanj in statistiko (21). Ugotavljata, da na splošno glede pomembnih standardnih funkcij, ki bi jih morala vsebovati vsaka elektronska klinična pot, še ni doseženega popolnega soglasja, vendarle pa identificirata tri nepogrešljive funkcije – urejanje seznamov za bolnike, preverjanje pojava odstopanj in zbiranje statističnih podatkov.

Glede same oblike velja predvsem, da naj bi bila elektronska klinična pot pregledna in zlahka obvladljiva, kar je v papirnati obliki večkrat težko izvedljivo, saj je listanje

po dokumentaciji dolgotrajnejše in manj pregledno kot sama interakcija (npr. s tablično napravo) in izbiranje iz seznama. V elektronski obliki lahko manj pogoste podprocese ali informacije skrijemo v pogojno izvajanje, ki se izvede ob interakciji uporabnika (npr. ob pritisku na gumb) ali pa se izvede avtomatsko (če je izpolnjen pogoj) glede na vnesene podatke o bolniku na tej klinični poti). Določimo lahko denimo tudi določene pogoje in tako zagotovimo, da se izpolnijo vsa pomembna polja; če določena polja niso izpolnjena, ne moremo potovati naprej po e-klinični poti. Cilj uporabniškega vmesnika elektronske klinične poti mora biti podpora najbolj pogostim nalogam, medtem ko izjeme rešujemo opcjsko. Po svetu zdravstvene ustanove že uvažajo oz. uporabljajo elektronsko obliko kliničnih poti (21, 22).

STANJE KLINIČNIH POTI V SLOVENIJI

V Sloveniji smo klinične poti začeli razvijati leta 2002. Uvajanje pa je postalo obvezno z letom 2006, ko je tedanji Področni dogovor za bolnišnice v 29. členu vpeljal obvezo, da morajo izvajalci v letu 2006 zagotoviti vpeljavo najmanj dveh kliničnih poti (23). Leta 2006 so bila prvič izdana Metodološka priporočila za oblikovanje in uvajanje kliničnih poti, v letu 2009 pa je bil pripravljen Priročnik za oblikovanje kliničnih poti.

Klinične poti danes ostajajo pomembno vodilo, ki bi mu morale slediti slovenske bolnišnice. Nacionalna strategija kakovosti in varnosti v zdravstvu (2010–2015) v okviru prvega strateškega cilja (Razvoj sistematičnega vodenja kakovosti in varnosti) med drugim predvideva dejavnosti, ki obsegajo izboljševanje zdravstvene prakse, k čemur spada tudi izvajanje zdravstvene oskrbe s pomočjo kliničnih smernic, kliničnih poti in standardov. Prav tako se klinične poti omenja v okviru četrtega strateškega cilja (Razvoj sistemov za izboljšanje uspe-

šnosti in učinkovitosti zdravstvene oskrbe), kjer naj bi k uresničitvi cilja vodila tudi vpeljava integriranih kliničnih poti (24).

Kljub vsemu pa dejanska uporaba kliničnih poti v bolnišnicah še ni prav zažive-la. Dokument Vodenje kakovosti v slovenskih bolnišnicah (Ugotovitve na podlagi letnih poročil bolnišnic za leto 2011 na področju kakovosti in varnosti) ugotavlja, da so letna poročila bolnišnic zelo skopa z informacijami glede kliničnih poti. V bolnišnicah se namreč srečujejo s splošnim odporom pred beleženjem korakov in s težavo heterogenosti poteka obravnave zdravstvenih stanj. Glede uporabe kliničnih poti nekoliko izstopa zgolj Splošna bolnišnica Jesenice, kjer so z uporabo kliničnih poti zelo zadovoljni, sicer pa se kaže potreba po večjem znanju in informacijah o možnosti obdelave kliničnih poti za pridobitev koristnih informacij o procesu oskrbe in kakovosti obravnave. Videti je, da je treba sprejeti ukrepe, ki bodo omogočali širšo uporabo kliničnih poti in se znotraj posamezne bolnišnice dogovoriti o načinu njihove uporabe v praksi. Pozornost pa je treba nameniti tudi uporabi in analizi podatkov, pridobljenih na podlagi uporabe klinične poti, tako da bodo zdravstveni delavci in vodstvo pridobili koristne informacije in prepoznali smiselnost tovrstne dejavnosti. Dokument poda priporočilo, da naj »bolnišnice sprožijo notranjo razpravo o prednostih in pomanjkljivostih, priložnostih in grožnjah uporabe kliničnih poti na uveljavljen ali nov, drugačen način (25).«

Oblikovane klinične poti slovenskih bolnišnic so dostopne na spletnih straneh bolnišnic in zbrane tudi na strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje (ZZZS) (26). Glede na lastne raziskave in komunikacijo z bolnišnicami avtorji ugotavljamo, da žal mnoge od kliničnih poti ne živijo v praksi, ampak predvsem na papirju. Glavni vzrok leži v organizacijski kulturi in pomanjkanju komunikacije med različnimi akterji znotraj tima kot tudi znotraj bolnišnice.

Z vidika informacijske podpore zdravstvenim procesom pa lahko ugotovimo, da je pokrivanje poslovanja zdravstvenih subjektov z aplikacijami IKT dokaj obsežno, podrobnejša slika pa kaže nekatere kritične značilnosti:

- izvajalci zdravstvenih dejavnosti lahko izbirajo med aplikacijami različnih ponudnikov programske opreme, ki pokrivajo večino področij zdravstvene dejavnosti, vendar le-te v tehnološkem pogledu zaostajajo za trendi,
- pokritost izvajalcev zdravstvene dejavnosti z IKT-rešitvami je zelo neenakomerna; to velja tako za aplikativno kot tudi za sistemsko in strojno opremo,
- gledano razvojno, tehnološko, po virih in investicijah je v naskoku ZZZS, ki je prenovila sistem kartice zdravstvenega zavarovanja (vstopna točka in kartice),
- aplikacije izvajalcev zdravstvene dejavnosti med seboj niso usklajene in povezane, pač pa večinoma delujejo kot črne škatle, ki med seboj zelo skromno komunicirajo ter ne izkoriščajo vseh možnosti sodobnih IKT,
- eden od pogojev za učinkovito izmenjavo podatkov so na nacionalnem nivoju

dogovorjeni in uporabljeni standardi, ki pa v Sloveniji še niso popolnoma vzpostavljeni,

- omrežje za varno, zanesljivo in učinkovito komuniciranje je v nastajanju ter
- zavedanje izvajalcev zdravstvene dejavnosti o možnostih in potrebnosti IKT je doseglo nivo, ki opogumlja in terja nadaljnje uvajanje sodobnih rešitev.

ZAKLJUČEK

Klinične poti so pomembno vodilo v svetu, ki bodo v bližnji prihodnosti postale nujnost v vsaki zdravstveni ustanovi. Njihove prednosti so se pokazale tako s študijami kot tudi v praksi, še posebej pa so očitne prednosti elektronskih kliničnih poti, ki razbremenjujejo okostenelo papirnato birokracijo in omogočajo sledenje in analizo procesov. V Sloveniji kljub določilom klinične poti žal ostajajo še precej slabo sprejete in malo uporabljene, neenakomerna pa je tudi pokritost z IKT-rešitvami, kar deloma ovira izvajanje e-kliničnih poti. To sicer kaže na globljo problematiko razdrobljenosti našega zdravstvenega sistema in pomanjkanja krovnega pregleda in usmerjanja.

LITERATURA

1. De Bleser L, Depreitere R, De Waele K, et al. Defining pathways. *J Nurs Manag.* 2006; 14 (7): 553–63.
2. DeLuc K, Todd J. E-pathways: Computers and the patient's journey through care. UK: Radcliffe Medical Press; 2003.
3. Kinsman L, Rotter T, James E, et al. What is a clinical pathway? Development of a definition to inform the debate. *BMC Medicine.* 2010; 8: 31–3.
4. EPA. EPA, European Pathway Association, Research [internet]. [citirano 2014 Mar 13] Dosegljivo na: <http://e-p-a.org/research/>
5. Marušič D, Simčič B. Priročnik za oblikovanje kliničnih poti. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2009.
6. Ronellenfitsch U, Rössner E, Jakob J, et al. Clinical Pathways in surgery: should we introduce them into clinical routine? *Langenbecks Arch Surg.* 2008; 393 (4): 449–57.
7. Zhang M. The application and practice of the electronic clinical pathway. *J Transl Med.* 2012; 10 (Suppl 2): A57.
8. Rotter T, Kugler J, Koch R, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of clinical pathways on length of stay, hospital costs and patient outcomes. *BMC Health Services Research.* 2008; 8: 265–79.
9. Grašič K, Ferko R. Optimizacija procesov in stroškovna učinkovitost v zdravstvu. In: Heričko M, Kous K, eds. *Sodobne tehnologije in storitve: OTS 2012: zbornik sedemnajste konference, Maribor, 13. in 14. junij 2012.* Maribor: Fakulteta za elektrotehniko, računalništvo in informatiko, Inštitut za informatiko; 2012. p. 131–40.
10. Vanhaecht K, De Witte K, Sermeus W. The impact of clinical pathways on the organisation of care processes [doktorsko delo]. Leuven: Katholieke Universiteit Leuven; 2007.
11. Müller MK, Dedes KJ, Dindo D, et al. Impact of clinical pathways in surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394 (1): 31–9.
12. Rotter T, Kinsman L, James EL, et al. Clinical pathways: effects on professional practice, patient, outcomes, length of stay and hospital costs (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010; 3: CD006632.
13. Vanhaecht K, Panella M, van Zelm R, et al. An overview on the history and concept of care pathways as complex interventions. *Int J Care Pathways.* 2012; 14 (3): 117–23.
14. Zander K. Nursing case management: strategic management of cost and quality outcomes. *J Nurs Adm.* 1988; 18 (5): 23–30.
15. Hindle D, Yazbeck AM. Clinical pathways in 17 European Union countries: a purposive survey; *Aust Health Rev.* 2005; 29 (1): 94–104.
16. Kinsman L, Buykx P. A cluster randomised trial to assess the impact of clinical pathways on AMI management in rural Australian emergency departments. *BMC Health Services Research.* 2009; 9: 83.
17. Petersen SØ, Kindseth O. Clinical pathways at Norwegian hospitals 2003–2007. A general overview and special focus on cerebral infarction. *BMC Health Services Research.* 2008; 8 (Suppl 1): A3.
18. Aljunid SM, Ismail A, Sulong S. Can Clinical Pathways enhance the implementation of a Casemix system? A case study in a teaching hospital in Malays. *BMC Health Services Research.* 2011; 11 (Suppl 1): A6.
19. Panella M, Marchisio S, Brambilla R, et al. A cluster randomized trial to assess the effect of clinical pathways for patients with stroke: results of the clinical pathways for effective and appropriate care study. *BMC Medicine.* 2012; 10 (1): 71–83.
20. Vanhaecht K, Bollmann M, Bower K, et al. Prevalence and use of clinical pathways in 23 countries – an international survey by the European Pathway Association. *Int J Care Coord.* 2006; 10 (1): 28–34.
21. Wakamiya S, Yamauchi K. What are the standard functions of electronic clinical pathway? *Int J Med Inform.* 2009; 78 (8): 543–50.
22. Clarke A. Implementing electronic integrated care pathways: learning from experience. *Nursing Management.* 2005; 12 (2): 28–31.
23. Področni dogovor za zdravstvene domove in zasebno zdravniško dejavnost za pogodbeno leto 2006. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, Zdravniška zbornica Slovenije, Združenje zdravstvenih zavodov Slovenije, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije; 2006.
24. Simčič B. Nacionalna strategija kakovosti in varnosti v zdravstvu. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2010.
25. Simčič B, Poldrugovac M. Vodenje kakovosti v slovenskih bolnišnicah. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2013.
26. Klinične poti izvajalcev specialistične ambulantne in bolnišnične dejavnosti [internet]. 2008 [citirano 2014 Mar 13] Dosegljivo na: <http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/o/C80F2AE1EBAE2B99C12572F2003DD8A4?OpenDocument>

Tilen Tumpaj^{1*}, Nejc Pavšič^{2*}, Matej Marinšek³, Matjaž Bunc⁴

Stresna kardiomiopatija

Stress Cardiomyopathy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: stresna kardiomiopatija, sindrom Takotsubo, kateholamini, medikamentozna terapija

Stresna kardiomiopatija ali sindrom Takotsubo je prehodna neishemična kardiomiopatija, ki največkrat nastane pri starejših postmenopavzalnih ženskah kot posledica psihičnega ali fizičnega stresnega dogodka. Čeprav mehanizem nastanka še ni povsem pojasnjen, je po dosedanjih dokazih stresna kardiomiopatija najverjetneje posledica preobčutljivosti na kateholamine. Klinična slika je s pojavom nenadne prsne bolečine ali dispneje, dvigom spojnice ST ali negativnimi valovi T na EKG-posnetku in blagim porastom vrednosti srčnih biooznačevalcev podobna akutnemu srčnemu infarktu. Koronarografija pri teh bolnikih navadno ne prikaže pomembnih zožitev epikardialnih koronarnih arterij. Na levi ventrikulografiji pa je značilen prikaz hude motnje krčljivosti levega prekata (tipično hiperkinezija baze in hipokinezija srednjega dela in konice levega prekata) z zmanjšanim iztisnim deležem. Oblika levega prekata med sistolo spominja na posodo za lovljenje hobotnic, ki se po japonsko imenuje »takotsubo«. Zdravljenje je podporno in usmerjeno v preprečevanje možnih zapletov, med katerimi so najpogostejše aritmije, nastanek tromba v levem prekatu in pojav srčnega popuščanja. Motnja krčljivosti in oslABLJENA funkcija levega prekata sta le prehodni in se spontano popravita v nekaj dneh ali tednih. Prognoza stresne kardiomiopatije je dobra, kljub temu da ni specifičnega zdravljenja in smernic o kroničnem zdravljenju teh bolnikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: stress cardiomyopathy, Takotsubo syndrome, catecholamines, medical therapy

Stress cardiomyopathy or Takotsubo syndrome is a transient non-ischemic cardiomyopathy that occurs predominantly in older postmenopausal women and is associated with emotional or physical stress. The pathogenesis is still unknown, although several lines of evidence show that sympathetic hyperactivity with catecholamine excess plays a major role in stress cardiomyopathy. The clinical characteristics of this disorder with acute onset chest pain and/or dyspnea, ST segment elevation or negative T waves on an ECG tracing, with a mild increase in cardiac biomarkers are similar to that of an acute myocardial infarction. Coronarography in these patients excludes significant obstructive stenosis of epicardial coronary arteries. On the contrary the left ventriculography shows

^{1*} Tilen Tumpaj, dr. med., Zavodnje 25E, 3325 Šoštanj; tilen.tumpaj@gmail.com

^{2*} Nejc Pavšič, dr. med., Frankovo naselje 68, 4220 Škofja Loka

³ Matej Marinšek, dr. med., Oddelek za kardiologijo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

⁴ Prof. dr. Matjaž Bunc, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

* Avtorja si delita mesto prvega avtorja.

typical wall motion abnormalities of the left ventricle (usually with basal hyperkinesia and apical hypokinesia) with reduced ejection fraction. The shape of the left ventricle as observed during systole resembles a »takotsubo« pot with a round bottom and narrow neck used for trapping octopuses in Japan. Treatment is supportive and directed towards the prevention of possible complications, the most common of which are arrhythmias, thrombus formation in the left ventricle or development of heart failure. Abnormalities are only transient and resolve in a matter of days or weeks. Prognosis of stress cardiomyopathy is good, despite the fact that specific treatment or guidelines for chronic treatment of these patients are not yet available.

UVOD

Stresna kardiomiopatija (SKMP) je reverzibilna kardiomiopatija, ki jo pogosto sproži močan psihičen (čustven) ali fizičen stresni dogodek (1). Klinično stresne kardiomiopatije ni mogoče ločiti od akutnega srčnega infarkta (2). Prvi je SKMP opisal Dote leta 1991 in ga poimenoval sindrom Takotsubo. Ime izhaja iz japonsščine in pomeni posodo za lovljenje hobotnic (3). Posoda z ozkim vratom in široko bazo je podobna značilni obliki srca bolnika s SKMP, kot jo prikažemo med sistolo na levi ventrikulografiji. Oblika je posledica prehodne hipokinezije srednjega predela in konice levega prekata ter je patognomonična za omenjeni sindrom (4). Številne raziskave so dokazale, da so pojavne oblike bolezni številčnejše in raznovrstnejše, kot so menili ob odkritju SKMP (5). Sindrom je danes znan pod več imeni, tj. stresna kardiomiopatija, sindrom Takotsubo, sindrom zlomljenega srca, ampularna kardiomiopatija in sindrom napihovanja srčne konice.

EPIDEMIOLOGIJA

Natančna prevalenca bolezni v populaciji ni znana. Ocenjujejo, da ima 1–2 % bolnikov s sumom na akutni koronarni sindrom (AKS) v resnici SKMP (2). Pojavnost SKMP v zadnjih nekaj letih narašča zaradi večje prepoznavnosti in opredelitve sindroma ter novih diagnostičnih kriterijev, ki klinikom pomagajo ločiti stresno kardiomiopatijo od drugih vzrokov srčnih bolezni.

SKMP se pojavlja daleč najpogosteje pri postmenopavzalnih ženskah, le v 10 % pa tudi v moški populaciji (6). Povprečna starost pri pojavu SKMP je okoli 70 let, v manj kot 3 % pa se pojavlja pri ljudeh, mlajših od 50 let. Visoka pojavnost bolezni v ženski populaciji ni pojasnjena, domnevajo pa, da ima pri nastanku pomembno vlogo pomanjkanje estrogena (7, 8). Za SKMP je značilno, da se lahko pojavi pri sicer zdravih ljudeh. Pojavnost dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni pa je pri tej populaciji znatno manjša kot pri bolnikih z ishemično boleznijo srca (2).

Vzroki za pojav sindroma so različni. Strokovnjaki ocenjujejo, da je v 30 % vzrok duševne (medosebni konflikti, smrt sorodnika, prijatelja, ljubljjenčka, strah, tesnoba, jeza itd.) in v 40 % telesne narave (akutna odpoved dihanja, sepsa, možganska kap, operacija itd.), v 30 % pa vzroka ne odkrijemo (5, 6).

PATOFIZIOLOGIJA

Navkljub številnim raziskavam mehanizem nastanka SKMP še vedno ni v celoti pojasnjen. Nastanek in potek bolezni trenutno opredeljuje več teorij, med katerimi je najverjetnejša teorija o nastanku SKMP kot posledici preobčutljivosti na kateholamine.

Vloga kateholaminov

V prid teoriji nastanka SKMP kot posledici preobčutljivosti na kateholamine govori več dokazov. Pri bolnikih s SKMP so v serumu

dokazali povišane vrednosti adrenalina, noradrenalina in dopamina (9). Wittstein s sodelavci je v svoji raziskavi primerjal serumske koncentracije kateholaminov pri bolnikih s SKMP, bolnikih po akutnem srčnem infarktu in zdravih preiskovancih. Ugotovili so, da so bile v prvi skupini vrednosti 7- do 34-krat višje v primerjavi z zdravimi ljudmi in 2- do 3-krat višje v primerjavi s tistimi, ki so utrpeli srčni infarkt (10). Podobno so lokalno povečano izločanje kateholaminov dokazali tudi v vzorcih krvi iz koronarnega sinusa in aortnega loka, kar nadalje potrjuje teorijo o vlogi kateholaminov pri nastanku SKMP (11). Slikanje s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) z analogom noradrenalina (^{11}C hidroksiefedrin) je v akutni fazi SKMP dokazalo zvečano simpatično aktivnost na konici levega prekata (12). Še več, nastanek SKMP je opisan tudi v stanjih s povišanimi vrednostmi kateholaminov, npr. pri feokromocitomu in po aplikacijah adrenalina ali dobutamina (13, 14). Z raziskavo na podganah je Paur s sodelavci ponazoril nastanek SKMP z aplikacijo adrenalina (15). Stimulacija z adrenalinom je pri večini primerov privedla do prehodnega zmanjšanja črpalne sposobnosti srca. Sklepali so, da to predstavlja varovalno funkcijo telesa pred visokimi koncentracijami kateholaminov v serumu, ki prepreči preveliko stimulacijo in dolgotrajno poškodbo srca. Tipični vzorec motenj krčljivosti SKMP naj bi bil posledica različne porazdelitve adrenergičnih receptorjev β v srcu z višjo koncentracijo adrenergičnih receptorjev β -2 na konici levega prekata (16). Vendar ta porazdelitev ne pojasni drugih možnih vzorcev motenj krčljivosti, ki se prav tako lahko pojavijo pri SKMP.

Spazem koronarnih arterij in mikrovaskularna koronarna disfunkcija

V začetku je prevladovalo mnenje, da je SKMP posledica spazma koronarnih arterij, ki lahko povzroči transmuralno ishemijo

z dvigom spojnice ST na EKG-zapisu ob odsotnosti obstruktivne koronarne bolezni (17, 18). S koronarografijo in farmakološkimi testi spazma koronarnih arterij kot vzroka za dvig spojnice ST pri veliki večini primerov SKMP niso odkrili (19). Kljub temu lahko v posameznih primerih koronarni spazem vodi v SKMP (18). Prizadetost malega koronarnega žilja ali mikrovaskularno koronarno disfunkcijo je dokazalo več raziskav, ki so pri teh bolnikih opazale podaljšan pretok kontrasta po koronarnem žilju, zmanjšanje koronarne pretočne rezerve in moteno perfuzijo srčne mišice v odsotnosti obstruktivne koronarne bolezni (20–22).

Prehodna okluzija koronarne arterije

Eden izmed predlaganih patofizioloških mehanizmov, ki pa je malo verjeten razlog za SKMP, je tudi prehodna okluzija koronarne arterije, ki se spontano razreši (23). S tem v zvezi so opisovali tudi specifičen anatomski potek koronarnih arterij, pri katerem je leva sprednja descendentna koronarna arterija (angl. *left anterior descending artery*, LAD) dolga in se ovija okoli konice levega prekata. Okluzija le-te bi lahko pojasnila obsežno akinezijo in razokroženje konice levega prekata (24).

Pomanjkanje estrogena

Zaradi značilnega pojavljanja pri starejših postmenopavzalnih ženskah so raziskovali tudi vpliv pomanjkanja estrogena na nastanek SKMP (8). Pomanjkanje estrogena, ki ima kardioprotektivno vlogo, naj bi vodilo v večjo dovzetnost miokarda za kateholamine. Pri raziskovanju prevalence SKMP so ugotovili, da nobena bolnica s SKMP ni bila na nadomestni hormonski terapiji (8). Glede na raziskave na podganah bi lahko imela nadomestna hormonska terapija zaščitno vlogo pred nastankom SKMP, a kliničnih raziskav na tem področju še ni (7). Obenem pa ta teorija prav tako ne pojasni nastanka SKMP pri moških.

Miokarditis

Po eni izmed teorij naj bi bil SKMP posledica miokarditisa. To teorijo so ovrgli s pregledom vzorcev ob biopsijah endomiokarda in v primerih obdukcij pri bolnikih s SKMP. Histološke spremembe pri SKMP obsegajo področja s poškodbami ali izgubo posameznih miocitov, infiltracijo celic in intersticijsko fibrozo (19, 25). Poškodbe so večje v smeri konice srca in proti subendokardu. Histoloških značilnosti miokarditisa in dviga protivirusnih protiteles niso dokazali (19).

DIAGNOZA IN KLINIČNA OBRAVNAVA

Začetna obravnava bolnikov s SKMP je enaka kot pri bolnikih s sumom na AKS, v diferencialni diagnozi pa je treba pomisliti na ostala ogrožajoča stanja, ki se kažejo z nenadno nastalo prsno bolečino, in jih izključiti. Osnova obravnave takšnega bolnika zajema anamnezo, klinični pregled, EKG-posnetek in slikovno diagnostiko, najpogosteje koronarografijo in UZ srca.

Za pomoč pri diagnozi SKMP so razvili tudi različne diagnostične kriterije, najbolj poznani so kriteriji klinike Mayo (2):

- prehodna hipokinezija, akinezija ali diskinezija srednjega segmenta levega prekata s prizadetostjo konice levega prekata ali brez, motnje krčljivosti se širijo preko povirja ene koronarne arterije, pogosta je prisotnost stresnega sprožilnega dejavnika,
- odsotnost obstruktivne koronarne srčne bolezni ali angiografskega dokaza ruptur plaka,
- novo nastale spremembe v EKG z dvigom spojnice ST in/ali negativnimi valovi T ali blag porast troponina ter
- odsotnost feokromocitoma ali miokarditisa.

Klinična slika

Večina bolnikov s SKMP ob sprejemu navaža pojav nenadne prsne bolečine ali obču-

tek težkega dihanja (dispnejo), lahko tudi sinkope in palpitacije (5, 6). Redkeje se SKMP kaže kot akutno srčno popuščanje s pljučnim edemom ali kardiogenim šokom, v nekaterih primerih pa celo s srčnim zastojem ali nenadno srčno smrtjo (26).

Spremembe elektrokardiograma

Spremembe v EKG posnemajo akutni srčni infarkt sprednje stene, zato obe stanji le na podlagi EKG-posnetka težko razlikujemo. Običajne spremembe pri SKMP so dvig spojnice ST, negativni valovi T in patološki zobci Q (5, 26, 27). Odvisne so od časa nastanka SKMP in prehajajo skozi štiri faze (28, 29). V prvi (zgodnji) fazi, ki jo označuje nastop simptomov, je običajno opazen dvig spojnice ST. V primerjavi z akutnim srčnim infarktom sprednje stene je dvig spojnice ST pri SKMP v prekordialnih odvodih manjši in ni vezan le na povirje ene koronarne arterije. V drugi fazi sledi vračanje spojnice ST na izoelektrično črto in pojav globokih negativnih valov T s podaljšanjem dobe QT (slika 1, primer 1). Te spremembe se lahko v tretji fazi prehodno popravijo, a se v četrti (pozni) fazi ponovno pojavijo in so lahko prisotne še več mesecev po SKMP. V pomoč za razlikovanje med akutnim srčnim infarktom sprednje stene levega prekata in SKMP so razvili več različnih EKG-kriterijev (30–32). Novejša raziskava Kosuge s sodelavci, ki je primerjala EKG-značilnosti SKMP in akutnega srčnega infarkta sprednje stene, je kot dobro specifičen (96 %) in občutljiv (91 %) znak SKMP dokazala odsotnost dviga spojnice ST v odvodu V1 in spust spojnice ST v odvodu aVR (32).

Srčni bioznačevalci

V primerjavi z AKS so pri SKMP vrednosti porasta bioznačevalcev nekroze srčne mišice (troponin T in I, kreatin kinaza-MB) nižje (26, 33). Tako vrednosti troponina I ultra običajno ne presežejo 15 µg/l, troponina T pa 6 µg/l (34). Nasprotno so vrednosti možganskega natriuretičnega peptida

(angl. *brain natriuretic peptide*, BNP) in NT-odlomka prekursorja možganskega natriuretičnega peptida (NT-proBNP) pri bolnikih s SKMP običajno višje in povezano z večjim številom kliničnih zapletov ter slabšo prognozo (35). Pri približno polovici bolnikov je opazen dvig vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP), ki je prav tako povezan s slabšo prognozo (36).

Slikovna diagnostika

Osnovnim preiskavam običajno sledi koronarografija, s katero izključimo AKS. Glede na kriterije klinike Mayo lahko diagnozo SKMP postavimo le pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni (2). A raziskave kažejo, da pri bolnikih s SKMP v približno 10 % primerov sočasno odkrijemo tudi nepomembne zožitve na epikardialnih koronarnih arterijah (20). Ob koronarografiji lahko pri bolnikih s SKMP z levo ventrikulografijo prikažemo balonasto razokroženo konico levega prekata in tipični vzorec motene krčljivosti levega prekata s hiperkinetično bazo srca in akinetičnim srednjim delom in konico levega prekata (37). Akinetična regija levega prekata je običajno večja od povirjane koronarne arterije (4). Redkejši so atipični vzorci SKMP s hipo- ali akinezijo bazalnih delov in hiperkinezijo konice (obratni sindrom Takotsubo), izolirano hipokinezijo srednjih segmentov (angl. *apical sparing Takotsubo*) ali globalno hipokinezijo levega prekata (38–42). V skoraj 30 % primerov je disfunkciji levega prekata pridružena tudi disfunkcija desnega prekata (43).

Podoben prikaz motenj krčljivosti levega prekata omogočata tudi UZ srca in MRI srca (angl. *cardiac magnetic resonance imaging*, CMRI). Z obema metodama lahko opredelimo tudi oslabelost sistolične funkcije srca z zmanjšanjem iztisnega deleža levega prekata pod 50 % (5). Ta oslabelost je prehodna in se običajno popravi že v prvem tednu zdravljenja, medtem ko se motnje krčljivosti popravijo v nekaj dneh do tednih (4). Značilnosti SKMP na CMRI so tipič-

na motnja krčljivosti levega prekata, edem srčne mišice in odsotnost pomembnih območij mrtvine ali fibroze. Prav tako na CMRI ni opaziti poznega privzema gadolinijevega kontrastnega sredstva, ki je značilen za miokarditis (44, 45).

Obravnavanje bolnika s stresno kardiomiopatijo

Po potrditvi diagnoze SKMP je treba bolnike opazovati v koronarni enoti, saj se pri približno 20 % bolnikov razvijejo zapleti (6). Najpogostejši zapleti so motnje ritma, strdek v levem prekatu in srčno popuščanje (6). Spremembe električne aktivnosti s podaljšanjem dobe QT povečajo tveganje za nevarne prekatne aritmije. Dodatno podaljšanje dobe QT zaradi različnih dejavnikov (bradikardija, hipokaliemija, določena zdravila) lahko vodi v nastanek polimorfne prekatne tahikardije (*torsades de pointes*) (46–48). Zaradi balonaste razširitve levega prekata se poveča tveganje za nastanek strdkov, ki jih glede na raziskave najdemo v 5 % primerov SKMP (49). Tveganje za embolizacijo strdka pri SKMP je veliko zaradi postopnega izboljšanja krčenja konice levega prekata (50, 51). Zato je za vse bolnike s SKMP, razen za tiste s kontraindikacijami, priporočljiva začasna preventivna antikoagulacijska terapija (52). Redkeje se potek SKMP zaplete z mitralno regurgitacijo, akutnim perikarditisom, pnevmotoraksom, rupturo proste stene levega prekata, rupturo medprekatnega septuma ali papilarne mišice (6). Bolnišnična umrljivost bolnikov s SKMP je glede na raziskave 1–5 % (5, 52, 53).

Randomiziranih kontroliranih raziskav glede zdravljenja SKMP ni in specifičnega zdravljenja trenutno še ni na voljo (54). Kljub temu je dolgoročna prognoza SKMP dobra. V približno 10 % primerov se SKMP ponovi (2).

V akutni fazi SKMP zdravimo morebitne zaplete. Ob nastanku hipotenzije pri teh bolnikih je potrebna previdnost, saj je lahko vzrok hipotenziji razvoj dinamične

obstrukcije levega iztočnega trakta. Uspešno zdravljenje v takšnih primerih je bilo dokazano z antagonistami adrenergičnih receptorjev β , agonisti adrenergičnih receptorjev α ali dodatkom tekočin (55–57). Zdravljenje z dobutaminom je v primeru dinamične obstrukcije iztoka levega prekata kontraindicirano, saj bi dodatno povečalo obstrukcijo (53). V primeru SKMP s posledičnim kardiogenim šokom so mnenja o uporabi dobutamina in noradrenalina deljena, saj bi lahko njun adrenergični učinek še poslabšal SKMP. Nekateri avtorji zato v takšnih primerih priporočajo uporabo levosimendana ali začasno podporo obtoka z uporabo intraaortne balonske črpalke (58, 59).

Dolgoročno zdravljenje je podobno zdravljenju AKS in večina bolnikov ob odpustu prejema antagonist adrenergičnih receptorjev β in/ali antagonist angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme inhibitor*, ACEi) oziroma antagonist angiotenzinskih receptorjev tipa II (angl. *angiotensin II receptor blockers*, ARB). Študija Singh s sodelavci je dokazala, da je zdravljenje z ACEi in ARB povezano z nižjim tveganjem

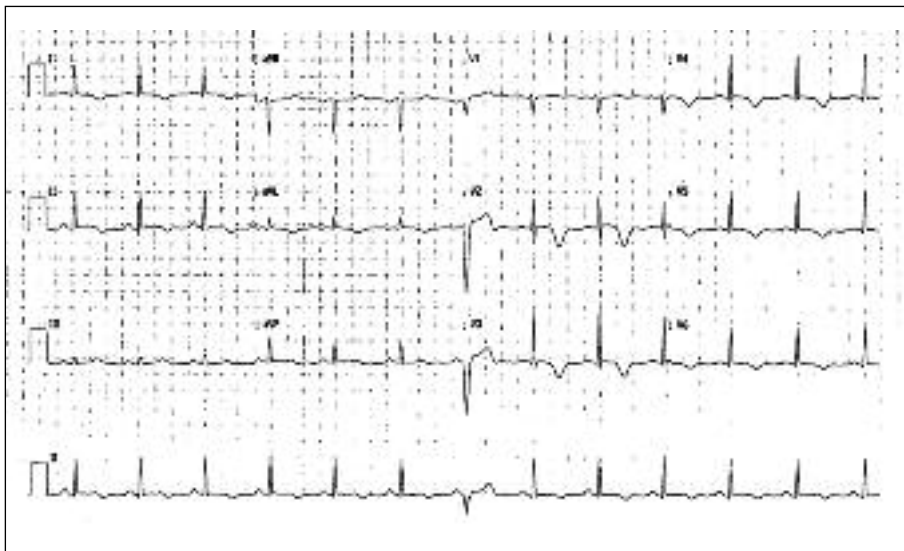
za ponovitev SKMP, medtem ko metaanaliza Santora s sodelavci ni pokazala pomembnih razlik v ponovitvah SKMP ob zdravljenju bodisi z antagonistami adrenergičnih receptorjev β , ACEi/ARB, statini ali aspirinom (60, 61).

PRIKAZ PRIMEROV

Klinične značilnosti in diagnostično obravnavo bolnikov s SKMP predstavljamo z dveh primeroma iz prakse.

Primer 1

69-letna bolnica je bila sprejeta zaradi tiščice bolečine v prsnem košu. Bolečina se je pojavila prejšnji dan okoli desete ure zjutraj takoj po večkratnem poskusu dviga zelo težkega bremena. Širila se je v vrat in levo roko. Jakost je gospa po VAS-lestnici (angl. *visual analog scale*) ocenila na 8/10. Kljub počitku je bolečina vztrajala ves dan, popustila je šele zvečer. Občutka težkega dihanja, palpitacij ali omotice ni navajala. Naslednje jutro bolečine ni bilo, a se je po nekaj korakih ponovno pojavila, zato je gospa poklicala urgentno zdravniško ekipo. Po dveh



Slika 1. EKG-zapis pri bolnici s stresno kardiomiopatijo (SKMP). Razvidni so globoki negativni valovi T v odvodih I, II, aVL, V2–V6.

vprih nitroglicerina in odmerku aspirina je bolečina izzvenela. Gospa je bila sicer do sedaj zdrava, brez kroničnih bolezni in redne terapije.

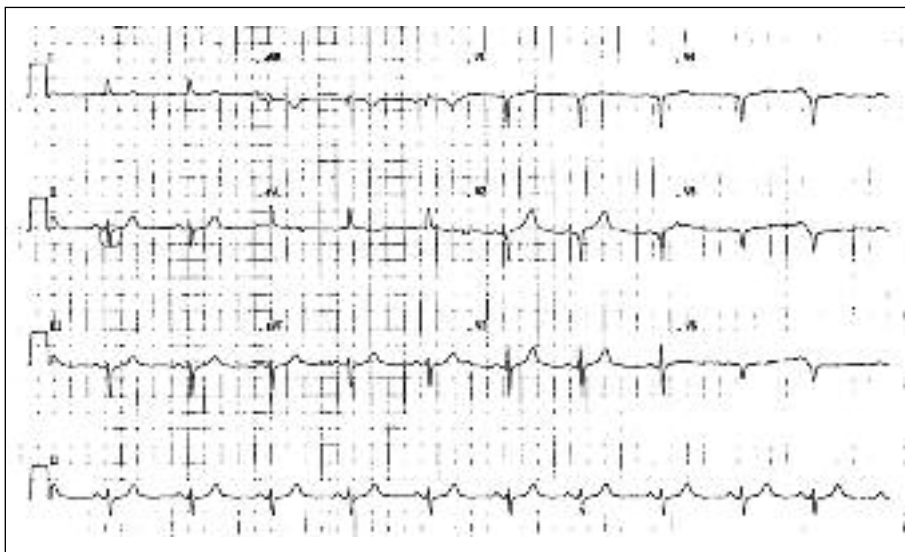
Ob pregledu v splošnem somatskem statusu ni bilo opaziti posebnosti. Prsni koš je bil respiratorno simetrično pomičen z avskultatorno normalnim dihanjem brez dodatnih zvočnih fenomenov. Srčna akcija je bila ritmična, normokardna, z normalno poudarjenima srčnima tonoma in brez slišnih šumov. EKG-posnetek je pokazal sinusni ritem s frekvenco 75/min, intermedijarno srčno os in globoke negativne valove T v odvodih I, II, aVL, V2-V6 (slika 1). Prvi laboratorijski izvidi so pokazali povišane vrednosti bioznačevalcev (troponin I ultra 11,9 µg/l, CK (kreatin kinaza, angl. *creatine kinase*) 8,2 µkat/l, AST (aspartat transaminaza) 1,0 µkat/l, LDH (laktat dehidrogenaza) 4,46 µkat/l, CRP 10,0 mg/l) brez drugih posebnosti.

Zaradi suma na AKS je bila opravljena urgentna koronarografija. Ta ni pokazala zožitev na epikardialnih koronarnih arterijah, na levi ventrikulografiji pa je bilo

vidno hipo- do akinetično področje konice levega prekata s hiperkinezijo baze, kar je značilni vzorec krčljivosti SKMP. Diagnozo SKMP je potrdil tudi UZ srca, ki je prikazal enake motnje krčljivosti ter zmanjšan iztisni delež levega prekata na 30 %. Bolnico so dva dni opazovali v enoti za intenzivno nego, kjer je bila brez stenokardij in motenj ritma. Troponin je upadel (ob odpustu 0,9 µg/l), kontrolni UZ srca je pokazal blago hipokinezijo konice levega prekata z normalizacijo iztisnega deleža (60 %). Terapija ob odpustu: ACEi in antagonist adrenergičnih receptorjev β.

Primer 2

76-letna bolnica je bila na dan sprejema pri zobozdravniku, kjer so ji izpulili zob in odstranili več zobnih mostičkov. Po aplikaciji lokalnega anestetika in ekstrakciji zoba je gospa, ki se sicer zelo boji zobozdravnikov, začutila nenadno močno bolečino v prsnem košu, jakosti 8/10 po VAS-lestvici, ki se je širila v hrbet in čeljust. Podobne bolečine še ni imela, prejšnje dni se je počutila dobro. Občutka težkega dihanja, omotice



Slika 2. EKG-zapis pri bolnici s stresno kardiomiopatijo (SKMP). Razvidni so patološki zobci Q v odvodih V4-V6.

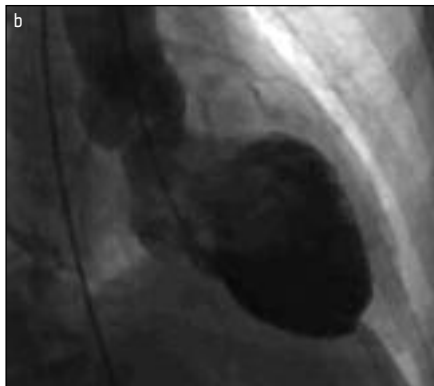
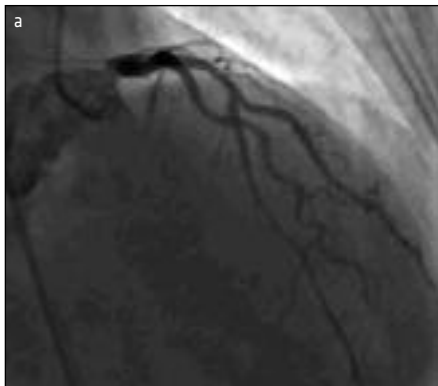
in palpitacij ni navajala. Med reševalnim prevozom je bolečina popustila. Gospa se je sicer zdravila zaradi hiperholesterolemije, osteoporoze in gastroezofagealne refluk-sne bolezni.

Klinični pregled je bil brez posebnosti, EKG-posnetek pa je pokazal sinusni ritem s frekvenco 64/min, levo srčno os in patološke zobce Q v odvodih V4–V6 (slika 2). V laboratorijskih izvidih razen porasta troponina I ultra (3,9 µg/l) in AST (0,55 µkat/l) ni bilo drugih posebnosti. Zaradi suma na srčni infarkt je bilo opravljena koronarografija, ki je pokazala le robne spremembe na koronarnem žilju, ventrikulografija pa značilen vzorec SKMP (slika 3). Ultrazvočno je bila konica levega prekata razokrožena in hipokinetična, v predelu apikalnega septuma praktično akinetična. Iztisni delež levega prekata je bil normalen. Po dveh dneh opa-

zovanja v enoti za intenzivno nego, kjer stenokardij in aritmij ni bilo, je bila gospa premeščena na navadni oddelek. Kontrolni troponin je bil negativen (0,08 µg/l). Od odpustu gospa ni imela težav.

ZAKLJUČEK

Sindrom SKMP predstavlja pomembno diferencialno diagnozo nenadne prsne bolečine. Zaradi podobnosti klinične slike z akutnim srčnim infarktom je za dokončno diagnozo potrebna izključitev obstruktivne koronarne bolezni in prikaz tipičnih ali atipičnih motenj krčljivosti levega prekata. Motnja krčljivosti in okvara delovanja z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata je le prehodna ter se spontano popravi v nekaj dneh do tednih. Kljub temu da specifično zdravljenje SKMP še ni znano, je dolgoročna prognoza teh bolnikov dobra.



Slike 3a, 3b, 3c. Prikaz posnetkov koronarografije in leve ventrikulografije bolnice iz primera 2. Koronarografija ni prikazala obstruktivnih lezij epikardialnih koronarnih arterij; na sliki 3a je prikazano povrje leve koronarne arterije. Prikaz levega prekata med ventrikulografijo ob koncu diastole (slika 3b) in ob koncu sistole (slika 3c), ki prikazuje balonasto razokroženo konico (označena je s puščicami na sliki 3c) levega prekata in tipični vzorec motnje krčljivosti levega prekata s hiperkinetično bazo srca in hipokinetičnim srednjim delom in konico levega prekata.

LITERATURA

1. Ghadri JR, Ruschitzka F, Lüscher TF, et al. Takotsubo cardiomyopathy: still much more to learn. *Heart*. 2014; 100 (22): 1804–12.
2. Prasad A, Dangas G, Srinivasan M, et al. Incidence and angiographic characteristics of patients with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial: an analysis from a multicenter, international study of ST-elevation myocardial infarction. *Cath Cardiovasc Interv*. 2014; 83 (3): 343–8.
3. Dote K, Sato H, Tateishi H. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: A review of 5 cases. *J Cardiol*. 1991; (21): 203–14.
4. Kurisu S, Kihara Y. Tako-tsubo cardiomyopathy: Clinical presentation and underlying mechanism. *J Cardiol*. 2012; 60 (6): 429–37.
5. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J*. 2006; 27 (13): 1523–9.
6. Donohue D, Movahed MR. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Heart Fail Rev*. 2005; 10 (4): 311–6.
7. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*. 2008; 118 (25): 2754–62.
8. Kuo BT, Choubey R, Novaro GM. Reduced estrogen in menopause may predispose women to takotsubo cardiomyopathy. *Gend Med*. 2010; 7 (1): 71–7.
9. Wittstein IS. Stress cardiomyopathy: a syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning? *Cell Mol Neurobiol*. 2012; 32 (5): 847–57.
10. Wittstein IS, Thieman DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005; 352 (6): 539–48.
11. Kume T, Kawamoto T, Okura H, et al. Local Release of Catecholamines From the Hearts of Patients With Tako-Tsubo-Like Left Ventricular Dysfunction. *Circ J*. 2008; 72 (1): 106–8.
12. Prasad A, Madhavan M, Chareonthaitawee P. Cardiac sympathetic activity in stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2009; 6 (6): 430–4.
13. Takizawa M, Kobayakawa N, Uozumi H, et al. A case of transient left ventricular ballooning with pheochromocytoma, supporting pathogenetic role of catecholamines in stress-induced cardiomyopathy or takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2007; 114 (1): 15–7.
14. Amariles P. A comprehensive literature search: drugs as possible triggers of Takotsubo cardiomyopathy. *Curr Clin Pharmacol*. 2011; 6 (1): 1–11.
15. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β_2 -adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation*. 2012; 126 (6): 697–706.
16. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy – a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008; 5 (1): 22–9.
17. Cheng TO. Whether you called it apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy, it is due to coronary artery spasm with or without underlying atherosclerosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009; 73 (5): 717.
18. Haghi D, Suselbeck T, Wolpert C. Severe multivessel coronary vasospasm and left ventricular ballooning syndrome. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009; 2 (3): 268–9.
19. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41 (5): 737–42.
20. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Prevalence of incidental coronary artery disease in tako-tsubo cardiomyopathy. *Coron Artery Dis*. 2009; 20 (3): 214–8.
21. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary microcirculation in patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J*. 2005; 69 (8): 934–9.
22. Elesber A, Lerman A, Bybee KA, et al. Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome: Correlate of myocardial injury. *Am Heart J*. 2006; 152 (3): 469. e9–e13.
23. Ibáñez B, Choi BG, Navarro F, et al. Tako-tsubo syndrome: a form of spontaneous aborted myocardial infarction? *Eur Heart J*. 2006; 27 (12): 1509–10.
24. Ibáñez B, Navarro F, Farré J, et al. Tako-tsubo syndrome associated with a long course of the left anterior descending coronary artery along the apical diaphragmatic surface of the left ventricle. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57 (3): 209–16.

25. Kawai S. Pathology of Takotsubo (Ampulla) Cardiomyopathy. In: Veselka J, eds. *Cardiomyopathies – From Basic Research to Clinical Management*. InTech; c2012. p. 709–26.
26. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2008; 124 (3): 283–92.
27. Kosuge M, Kimura K. Electrocardiographic findings of takotsubo cardiomyopathy as compared with those of anterior acute myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2014; 47 (5): 684–9.
28. Mitsuma W, Kodama M, Ito M, et al. Serial electrocardiographic findings in women with Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007; 100 (1): 106–9.
29. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ J*. 2004; 68 (1): 77–81.
30. Ogura R, Hiasa Y, Takahashi T, et al. Specific findings of the standard 12-lead ECG in patients with 'Takotsubo' cardiomyopathy: comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction. *Circ J*. 2003; 67 (8): 687–90.
31. Bybee KA, Motiei A, Syed IS, et al. Electrocardiography cannot reliably differentiate transient left ventricular apical ballooning syndrome from anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2007; 40 (1): 38. e1–e6.
32. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Simple and accurate electrocardiographic criteria to differentiate takotsubo cardiomyopathy from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (22): 2514–6.
33. Doyen D, Mocerri P, Chiche O, et al. Cardiac biomarkers in Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014; 174 (3): 798–801.
34. Ramaraj R, Sorrell VL, Movahed MR. Levels of troponin release can aid in the early exclusion of stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Exp Clin Cardiol*. 2009; 14 (1): 6–8.
35. Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, et al. Characterization of predictors of in-hospital cardiac complications of takotsubo cardiomyopathy: Multi-center registry from Tokyo CCU Network. *J Cardiol*. 2014; 63 (4): 269–73.
36. Lee JW, Kim JY, Youn YJ, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of stress-induced cardiomyopathy. *Korean Circ J*. 2010; 40 (6): 277–82.
37. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004; 141 (11): 858–65.
38. Song BG, Chun WJ, Park YH, et al. The clinical characteristics, laboratory parameters, electrocardiographic, and echocardiographic findings of reverse or inverted takotsubo cardiomyopathy: comparison with mid or apical variant. *Clin Cardiol*. 2011; 34 (11): 693–9.
39. Mansencal N, Abbou N, N'Guetta R, et al. Apical-sparing variant of Tako-Tsubo cardiomyopathy: Prevalence and characteristics. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010; 103 (2): 75–9.
40. Surapaneni P, Vittala SS, Vinales KL, et al. Atypical presentation of takotsubo cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12 (4): e31.
41. Win CM, Pathak A, Guglin M. Not takotsubo: a different form of stress-induced cardiomyopathy—a case series. *Congest Heart Fail Greenwich Conn*. 2011; 17 (1): 38–41.
42. Singh NK, Rumman S, Mikell FL, et al. Stress cardiomyopathy: clinical and ventriculographic characteristics in 107 North American subjects. *Int J Cardiol*. 2010; 141 (3): 297–303.
43. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliou T, et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006; 27 (20): 2433–9.
44. Leurent G, Larralde A, Boulmier D, et al. Cardiac MRI studies of transient left ventricular apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy): a systematic review. *Int J Cardiol*. 2009; 135 (2): 146–9.
45. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005; 26 (15): 1461–74.
46. Madias C, Fitzgibbons TP, Alsheikh-Ali AA, et al. Acquired long QT syndrome from stress cardiomyopathy is associated with ventricular arrhythmias and torsades de pointes. *Heart Rhythm*. 2011; 8 (4): 555–61.
47. Dastidar AG, Frontera A, Petersen M. A case of malignant arrhythmia in Takotsubo cardiomyopathy. *J Electrocardiol*. 2014; 47 (5): 690–1.
48. Denney SD, Lakkireddy DR, Khan IA. Long QT syndrome and torsade de pointes in transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Int J Cardiol*. 2005; 100 (3): 499–501.
49. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Incidence and treatment of left ventricular apical thrombosis in Tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2011; 146 (3): e58–e60.

50. Porta A, Barrabés JA, Figueras J, et al. Transient apical ballooning complicated with left ventricular thrombus and repeated embolic events with fatal outcome despite anticoagulant therapy. *Int J Cardiol.* 2013; 165 (1): e11–e12.
51. Celik M, Yalcinkaya E, Yuksel UC, et al. Multiple foci of infarction secondary to giant left ventricular thrombus in a patient with takotsubo cardiomyopathy. *Oman Med J.* 2013; 28 (4): 294.
52. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55 (4): 333–41.
53. Singh K, Carson K, Shah R, et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2014; 113 (8): 1420–8.
54. Fazio G, Novo G, Barbaro G, et al. Treatment of Tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2008; 130 (3): 475–6.
55. Mahmoud R, Mansencal N, Pillière R, et al. Prevalence and characteristics of left ventricular outflow tract obstruction in Tako-Tsubo syndrome. *Am Heart J.* 2008; 156 (3): 543–8.
56. Thorne KD, Kerut EK, Moore CK. Apical ballooning "tako-tsubo" syndrome associated with transient left ventricular outflow tract obstruction. *Echocardiography.* 2007; 24 (7): 770–2.
57. Barriales VR, Goicolea J, Penas LM. Transient left ventricular apical ballooning and outflow tract obstruction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42 (6): 1143–4.
58. Padayachee L. Levosimendan: Levosimendan: the inotrope of choice in cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy? *Heart Lung Circ.* 2007; 16 Suppl 3: S65–70.
59. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, et al. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: A case series. *Cardiovasc Ther.* 2013; 31 (6): 133–7.
60. Singh K, Carson K, Usmani Z, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014; 174 (3): 696–701.
61. Santoro F, Ieva R, Musaico F, et al. Lack of efficacy of drug therapy in preventing takotsubo cardiomyopathy recurrence: a meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2014; 37 (7): 434–9.

Prispelo 15. 9. 2014

Tanja Carli¹, Gregor Rečnik², Marko Hanc³

Okvare ledvenokrižničnega dela hrbtenice pri plesalcih klasičnega baleta

Lumbosacral Injuries in Classical Ballet Dancers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: plesna medicina, klasični balet, hrbtenica, poškodbe

Pri plesalcih klasičnega baleta je najbolj verjeten dejavnik tveganja za poškodbo ledvenokrižničnega dela hrbtenice ledvena hiperlordoza. Na njen razvoj lahko vplivajo šibke trebušne mišice, izrazito izravnani hrbet pri poziciji *arabesque*, prekomerni izteg kolen (*genu recurvatum*) in pretirana zunanja rotacija. Med baletniki so pogoste tudi spondiloliza, spondilolisteza in zdrs medvretenčne ploščice – preobremenitvene poškodbe, ki nastanejo zaradi mikropoškodb. Moški plesalci imajo več bolečin v ledvenem delu hrbtenice zaradi nefizioloških položajev pri dvigih soplesalke ter zaradi poznejšega začetka s treningi, ki so tako pogostejši in intenzivnejši. Prekomerna vadba, prehranske omejitve in nizek indeks telesne mase so pri plesalkah vzrok za zapozneli nastop menarhe, amenorejo in zmanjšano kostno maso. Temu primerno večje je tudi tveganje za stresne zlome. Poškodbe plesalcev klasičnega baleta so javnozdravstveni problem, saj je poleg zdravstvenega stanja prizadet tudi njihov gmotni in psihosocialni status.

ABSTRACT

KEY WORDS: dance medicine, classical ballet, spine, injuries

The most likely risk factor for lumbosacral injuries in classical ballet dancers is hyperlordosis. Its development may be affected by weak abdominal muscles, holding the back too straight in the *arabesque* position, *genu recurvatum*, and excessive external rotation. Spondylolysis, spondylolisthesis and intervertebral disc herniation are all common injuries due to repetitive microtrauma. Male dancers often report having spare lumbar spine pain, probably due to conceptual and choreography design in which a proper position for lifting a female dancer cannot be achieved. Additionally, because male dancers start training at a later age, their lessons are more frequent and more intense in order for them to catch up with female dancers. Due to excessive exercise, dietary restrictions and low body mass index, female dancers seem to be more prone to delayed menarche onset, amenorrhea and reduced bone mass. This also means a greater risk for stress fractures. Injuries in classical ballet dancers are important public health issue, affecting dancers' health condition as well as their economic and psychosocial status.

¹ Asist. Tanja Carli, dr. med., univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; carli.tanja@gmail.com

² Doc. dr. Gregor Rečnik, dr. med., Oddelek za ortopedijo, Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Marko Hanc, dr. med., Oddelek za ortopedijo, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Rakičan, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

UVOD

Klasični balet je popularna oblika odrske aktivnosti, vendar fizično zelo zahtevna in v tem pogledu podobna športom (npr. tenisu), ki jih odlikuje kombinacija eksplozivnih gibov skupaj z natančno odmerjenimi udarci (1, 2). V baletu, tako kot v drugih športih, obstajata dva tipa mišično-skeletnih poškodb: akutne travmatske poškodbe in preobremenitvene netravnatske poškodbe (3). Dosedanje študije so pokazale, da je največ poškodb na spodnjih udih, in sicer na gležnju (53 %), kolku (21,6 %) in kolenu (16,1 %) (4–12). Manj pogoste so poškodbe ledvenega dela hrbtenice (9,4 %) (12–15).

Poškodbe so lahko tako hude, da plesalcu onemogočijo vadbo za več tednov, mesecev ali celo vso baletno sezono. Poškodovani plesalci pogosto ne poiščejo zdravstvene pomoči, deloma tudi zaradi izgubljenega časa za trening in nastope. Nagnjeni so k samodiagnosticiranju in samostojnemu zdravljenju, saj ne čutijo razumevanja zdravstvenih delavcev, ki pogosto ne razumejo fizičnih zahtev plesa in njegovega besedišča (16).

V tuji literaturi je pogostost in problematika poškodb ledvenokrižničnega dela hrbtenice plesalcev klasičnega baleta slabo raziskana, v slovenskem prostoru pa primerljivih podatkov ni. Namen preglednega članka je predstaviti najpogostejše okvare ledvenokrižničnega dela hrbtenice in možne mehanizme njihovega nastanka pri plesalcih klasičnega baleta. V drugem delu preglednega članka so opisani vplivi bioloških in tehničnih dejavnikov ter dejavnikov okolja na okvare ledvenokrižničnega dela hrbtenice.

KRITERIJI IDEALNE TELESNE ZGRADBE PLESALCA KLASIČNEGA BALETA

Kriteriji za idealno žensko in idealno moško telo plesalca klasičnega baleta so strogi. Kot primer navajamo antropometrične podatke raziskave telesnih dimenzij pri

poklicnih kubanskih baletnih plesalcih, starih 18–40 let. Raziskava je pokazala, da so plesalke v povprečju težke $48,9 \pm 2,4$ kg (min. 44,7–max. 52,6) in visoke $161,9 \pm 2,5$ cm (min. 157–max. 166,5), medtem ko so plesalci v povprečju teži $67,8 \pm 5,3$ kg (min. 61–max. 76,2) in visoki $176,1 \pm 3,8$ cm (min. 170,9–max. 183,4) (17).

Poleg telesne višine in telesne teže idealno telo plesalke vključuje (18):

- dolg vrat, skladen z ostalim telesom,
- majhno glavo,
- ramena, ki so širša od bokov, rahlo nagnjena naprej,
- majhne prsi,
- raven hrbet,
- vitek pas z ne predolgim in ne prekratkim trupom,
- vitka stegna, ki so enako široka kot meča,
- dolge, ravne noge z rahlim prekomernim iztegom kolen in minimalno vidno mišično maso, ter
- tanke gležnje in dolga stopala z visokim stopalnim lokom in prsti približno enake dolžine.

Idealno telo plesalca zajema (18):

- povprečno veliko glavo z dolgim vratom, skladnim z ostalim telesom,
- široka ramena z ne preveč razvito kapuca-sto mišico (*musculus trapezius*),
- raven hrbet,
- ozek pas,
- ne predolg ali prekratek trup,
- ozke boke in majhno zadnjico,
- dolge roke in dlani,
- rahlo večje stegenske mišice od mišic meč,
- zmerno mišično maso nog,
- ravne noge in
- dolga stopala z zmernim stopalnim lokom.

Opisana iskana videza z dolgimi, tankimi okončinami in kratkim trupom pa z biomehničnega vidika nista idealna. Dolg ud namreč na hrbet deluje kot vzvod in izvaja navor, ki preobremenjuje hrbtne in trebušne mišice, še posebej, če so šibke (8).

OKVARE LEDVENEGA DELA HRBTENICE Hiperlordoza

Hrbtenica ima pri zdravi odrasli osebi štiri krivine: vratno, prsno, ledveno in križnično. Te krivine nudijo fleksibilno podporo telesu v smislu absorpcije sil. Torakalna in sakralna krivina (kifozi) sta konkavni anteriorno, medtem ko sta vratna in lumbalna (lordozi) konkavni posteriorno (19).

Navkljub navedenim fiziološkim krivinam hrbtenice pa plesalce klasičnega baleta že od zgodnjega otroštva navajajo, da s pomočjo zadnjega dela medenice hrbet čim bolj izravna. Ob tem morajo imeti dovolj močno razvite trebušne mišice (zunanja in notranja poševna trebušna mišica (*m. obliquus internus et externus abdominis*), prečna trebušna mišica (*m. rectus abdominis*) in prema trebušna mišica (*m. transversus abdominis*)), ki spuščajo rebra, dvigujejo sprednji del medeničnega obroča ter upogibajo in obračajo trup. Poleg tega s krčenjem med dihanjem pripomorejo k dvigu znotrajtrebušnega pritiska in pomagajo dolgim hrbtnim mišicam (mišični sistem *m. erector spinae*) izravnati trup in glavo. V primeru šibkih trebušnih mišic se poveča obremenitev na ledveni del hrbtenice, kar se prek razvoja hiperlordoze simptomatsko lahko kaže z bolečinami omenjenega predela (20–25). Hiperlordoza pa ni samo vzrok za bolečine, ampak tudi za poškodbe ledvenokrižničnega dela hrbtenice. K slednjim so nagnjeni predvsem mladi in neizkušeni plesalci, ki za večjo odprtost v kolku hrbet upognejo nazaj oz. se usločijo. Upogib v kolku dovoljuje sprostitve v sprednjem iliofemoralnem ligamentu in s tem omogoči največjo zunanjo rotacijo kolka. Da bi zadržali navpično lego, je potreben prekomeren izteg hrbta, kar se izrazi v hiperlordozni drži (26). Primer ekstremnega ledvenega iztega je pozicija *arabesque*. To je temeljna poza klasičnega baleta, pri kateri je prosta noga vedno podaljšana in popolnoma iztegnjena, medtem ko je noga, na kateri se stoji,

v *plieju* (polčepu) ali pa je popolnoma iztegnjena. Obe nogi sta v čim bolj odprti baletni poziciji. Medenica je rahlo nagnjena naprej, da se prosta noga lahko dvigne nad 45° in se tudi ramena lahko rahlo premaknejo naprej. Hrbet je vzravnana in rahlo uleknjena, ramena so poravnana, roki sta iztegnjeni, dlani so obrnjene navzdol. Kadar se prsti proste noge dotikajo tal, je to *arabesque à terre*, kadar pa je prosta noga vzporedna s stojno nogo, pri čemer se trup nagne naprej, je to *penchée* (27).

Glede na višino noge in lego rok ter glave ločimo različne oblike pozicije *arabesque*. Prosta noga je lahko dvignjena pod kotom 45° (*à demi hauteur*) ali 90° (*à la hauteur*). Le redki plesalci so zaradi togosti sprednjih struktur, npr. iliofemoralnega ligamenta ali upogibalke kolkov, zmožni držati nogo pod kotom, večjim od 90°. Velika večina zato fiziološke omejitve telesa zakrije z nagibom medenice navzpred, kar ima za posledico prilagoditev s strani hrbtenice in/ali sklepov kolka, ki ob preveč navpični legi trupa prav tako prispeva k hiperlordozi (20). Dodatno k hiperlordozi prispeva prekomeren izteg kolen (*genu recurvatum*) (28). Slednji je v baletu zelo zaželen, saj ustvarja dodatno krivino v predelu nog ter daje videz daljše noge, vendar predstavlja strukturno nepravilnost spodnje okončine, ki vpliva na plesno tehniko, držo telesa, razvoj mišic in dovtetnost za poškodbe (29).

Odprtje v kolčnih sklepih

Odprtje v kolčnih sklepih (angl. *turnout*) je izraz za zunanjo rotacijo baletnikovih nog, pri čemer sta nogi rotirani v nasprotni smeri in obrnjeni stran od središčne linije telesa. Dejavniki, ki vplivajo na odprtje v kolčnih sklepih, so (30):

- ante- in retroverzija stegenice,
- orientacija sklepne jamice (*acetabuluma*),
- oblika glavice stegenice,
- elastičnost iliofemoralnega ligamenta in
- prožnost ter čvrstost mišično-kitnih skupin v predelu kolka.

Zaželeno zunanjo rotacijo 180° plesalec doseže s 70-stopinjsko obojestransko zunanjo rotacijo kolka, s 5-stopinjsko obojestransko zunanjo rotacijo kolena in s 15-stopinjsko obojestransko zunanjo rotacijo gležnjev (31–34). Zelo malo plesalcev ima naravno sposobnost doseganja popolnega odprtja v kolčnih sklepih. Večina zato večjo zunanjo rotacijo kolka v položaju, ki je večji od razpoložljivega pasivnega obsega giba zunanje rotacije kolka, doseže preko nagiba medeničnega obroča navzpred. To jim omogoča lega sklepne jamice, ki leži precej globlje zadaj in zgoraj (posterosuperiorno) kot zadaj in spodaj (posteroinferiorno) (35). Obenem se s tem poveča tudi ledvena lordoza (36).

Spondiloliza in spondilolisteza

Športi, ki vključujejo ponavljajoče se iztege in rotacije lumbalnega dela hrbtenice, kot so npr. ples, umetnostno drsanje in gimnastika, so povezani z večjim tveganjem za poškodbo zadajšnjih elementov hrbtenice (37). Spondiloliza je defekt *pars interarticularis* loka vretenca, stresni zlom, ki nastane zaradi ponavljajočih se iztegov in torzij hrbtenice, pogosteje levo v predelu L5, čeprav ugotavljajo tudi določeno dedno nagnjenost, pri kateri *pars interarticularis* ne zdrži normalne obremenitve (slika 1) (38, 39).

Spondiloliza je med plesalkami trikrat pogostejša kot v splošni populaciji (40, 41). Plesalke so tudi bolj nagnjene k njenemu razvoju, ker s treningi začnejo mnogo prej kot plesalci, torej v obdobju, ko je na eni ali na obeh straneh vretenca še vedno za poškodbe občutljivejše vezivno tkivo in kost še ni v celoti formirana (16). Nezdravljena spondiloliza lahko napreduje v spondilolistezo, ki je opredeljena kot premik zgornjega vretenca nad spodnjim v sprednjo smer. Najpogosteje pride do istmične spondilolisteze na nivoju L5–S1, ki je za zdrs najbolj obremenjen del hrbtenice (slika 2) (42).

Napredovanje spondilolize v spondilolistezo je, zaradi intenzivne telesne rasti, naj-

večje v adolescenci s prevalenco do 47%, medtem ko je le-ta pri odraslih s podobno klinično sliko ocenjena na 5% (40, 41).

Stresne poškodbe pediklov so sicer najpogostejše povezane z unilateralno spondilolizo, a pri mladih atletih in baletnih plesalcih so znani tudi primeri izoliranih stresnih poškodb pediklov brez spondilolize (43–45).



Slika 1. Stranski RTG-posnetek ledvene hrbtenice pri 16-letnem dekletu z nezaraščanjem v predelu *pars interarticularis* – spondiloliza vretenca L5 (označeno z belo puščico).



Slika 2. Sagitalni CT-posnetek pri 29-letniku z istmičnim zdrsom vretenca L5 kot posledice obojestranske spondilolize (označeno z belo puščico).

Zlomi vretenc

Ponavljajoči se upogibi v spodnjem delu hrbta lahko, preko mikropoškodb sprednjih delov terminalne ploščice, privedejo do zloma telesa vretenca. Na tak način nastale mikropoškodbe so obenem tudi podlaga za razvoj Schmorlovih vozličev oz. Schmorlove hernije, tj. zdrsa sredice medvretenčne ploščice (*nucleus pulposus*) v telo vretenca (23). Klasična oblika bolezni ima v prsnem delu hrbtenice klinično opazno kifoza, ki meri 45°, in klinasto spremenjena tri zaporedna vretenca, vsako izmed njih za najmanj 5° (42). Pri plesalcih klasičnega baleta pa lahko v prsnoledveni regiji pride tudi do nastanka atipične oblike Scheuermannove bolezni, pri kateri je prizadeto predvsem eno ali dvoje vretenc, lahko pa tudi tri ali več (46).

Na razvoj stresnih zlomov vplivajo tudi neustrezna prehrana in motnje hranjenja (47). Ugotavljajo, da predvsem plesalke zaužijejo manj kot 70–80 % priporočenega dnevnega vnosa hrane in da pogosto tehtajo 10–12 % manj od idealne telesne teže (48, 49). Številne študije so pokazale tudi, da je pri plesalkah večja prevalenca t. i. ženske triade v primerjavi z ženskami v drugih športnih disciplinah (48–54). Ženska triada je kompleks treh patologij: amenoreje, motenj hranjenja in osteoporoze (55). Posledice slabe prehrane in uživanja nezadostne količine dnevnih hranil za pokritje energijskih potreb preko hipotalamusa vplivajo na menstrualni cikel in izločanje estrogena, s tem pa na kostno gostoto s povečanim tveganjem za osteoporozo in zlome (slika 3) (56, 57).

Diskogena bolečina

Zaradi delovanja vrtilnih (rotacijskih) obremenitev na medvretenčne ploščice ob prekomernem iztegu kolka nastanejo v njenem zunanem vezivnem obroču (*anulus fibrosus*) mikroraztrganine (slika 4). Sčasoma se vezivni obroč sicer lahko zaceli, vendar biomehanske lastnosti medvretenčne ploščice niso več enake. Delovanje rotacijskih



Slika 3. Sagitalni CT-posnetek hrbtenice pri 33-letni baletki z odklonilnim stališčem do zdravljenja anoreksije nervoze (bela puščica prikazuje atravmatski zlom prsne, črne zvezdice pa serijske osteoporične prelome vretenc s posledično nerešljivo kifoza prsnoledvene hrbtenice).



Slika 4. Sagitalni MRI ledvene hrbtenice z raztrganino vezivnega obroča medvretenčne ploščice L4–L5 (visoko intenziven signal, označeno z belo puščico) pri 27-letniku z bolečino v križu.



Slika 5. Sagitalni MRI ledvene hrbtenice z zdrsom medvretenčne ploščice L4–L5 (označeno z belo puščico) pri 24-letni baletki s širjenjem bolečine v levo spodnjo okončino in akutno parezo levega stopala.

obremenitev na hrbtenico in strižnih sil na medvretenčno ploščico povzroči dodatne krožne in radialne razpoke v zunanjem vezivnem obroču in sredici medvretenčne ploščice (notranjem želatinoznem jedru). Slednji se na mestu najmanjšega odpora, kjer je zunanji vezivni obroč spremenjen in razpokan, izboči (zdrs medvretenčne ploščice) ali pod pritiskom celo izpade v hrbtenični kanal (ekstruzija in sekvestracija medvretenčne ploščice). Zaradi izbočenja medvretenčne ploščice nastane kemični nevritis sinovertebralnega nitja, ki sproži hudo bolečino in refleksni (zaščitni) krč obhrbteničnega mišičja. Če izpadli deli medvretenčne ploščice pritisnejo na živčno korenino (zdrs medvretenčne ploščice), pa nastane edem korenine ali celo okvara korenine (utesnitvena radikulopatija) (slika 5) (39).

VPLIV SPOLA, STAROSTI IN TELESNEGA TIPA NA OKVARE LEDVENOKRIŽNIČNEGA DELA HRBTENICE

Spol

Plesalci so zaradi kombinacij intenzivnih solističnih vložkov in nefizioloških položajev pri dvigih soplesalke bolj nagnjeni k poškodbam ledvenega in torakalnega dela hrbtenice ter k poškodbam ramen (58).

Starost

Poškodbe so najpogostejše v času intenzivne rasti plesalca, tj. med 8. in 12. letom pri plesalkah in 10. ter 14. letom pri plesalcih. V tem času so namreč kosti najšibkejše, kar predstavlja povečano tveganje za zlom kosti oz. za nastanek lomnih pok. Poleg tega v tem obdobju rast mehkih tkiv ne dosega hitrosti kosti. Zaradi tega so ligamenti bolj togí, mišice šibkejše, temu primerno pa manjša prožnost in koordinacija plesalca (59).

Telesni tip

Plesalci z daljšo hrbtenico imajo večja ledvena vretenca in manjše medvretenčne ploš-

čice. To jim teoretično onemogoča želeni prekomerni izteg hrbtenice, saj središče telesa preveč približajo tlom in s tem linijo *arabesque* nagnejo iz sorazmerja. Telesni tip plesalca z daljšo hrbtenico in relativno krajšimi kitami ter togimi mišicami težje dosega želeno gibljivost. Kombinacija daljšega hrbta in tesnih mišic kolčnega sklepa je pogostejša pri moških plesalcih in je lahko vzrok za bolečine v spodnjem delu hrbta. Bolečina se stopnjuje pri gibanju, zlasti kadar skušajo doseči prekomeren izteg hrbtenice pri poziciji *arabesque*. Na drugi strani pa so tudi kratka hrbtenica in ozki boki lahko vzrok za bolečine v spodnjem delu hrbta (20).

Plesalci z okroglim hrbtom imajo v ledvenem delu hrbtenice zelo oster kot, kar vpliva na druge krivulje hrbtenice. Če je namreč med plesom potrebno doseči rahel nagib medenice naprej, bo to vplivalo na fiziološke krivulje hrbtenice in povzročilo napetost v spodnjem delu hrbta (20).

VPLIV TEHNIČNIH DEJAVNIKOV IN DEJAVNIKOV OKOLJA NA OKVARE LEDVENOKRIŽNIČNEGA DELA HRBTENICE

Intenzivnost treninga

Podatki *American Guild of Musical Artist* kažejo, da imajo plesalci klasičnega baleta običajno 30 ur vaj tedensko ter uro in pol tehničnih treningov dnevno. V tednu predstav je delovnik sestavljen iz tehničnih treningov, vaj in do osem predstav v šestdnevnem tednu (60). Poleg tega je v baletu časa za kvaliteten počitek manj, ker treningi in predstave potekajo celo leto in niso vezani na določeno sezono tako kot pri sezonskih športih (61).

Plesni/-a učitelj/-ica

Neupoštevanje anatomskih omejitev, telesne šibkosti ali tehničnih napak plesalca s strani plesnega učitelja lahko doprinese k nastanku poškodb (62).

Dejavniki okolja

Dejavniki okolja, ki vplivajo na nastanek poškodb, so: neustrezni vadbeni prostori, previsoka/prenizka temperatura vadbenih prostorov in plesna površina, ki slabo absorbira šoke pri skoku (62).

ZAKLJUČEK

Telo plesalca klasičnega baleta je instrument, podvržen visokim estetskim in telesnim zahtevam, strogi disciplini, intenzivnim treningom in psihološkim pritiskom.

Doseganje kriterijev, ki so še sprejemljivi za poklic plesalca klasičnega baleta, pogosto presega fiziološke omejitve telesa posameznika in prek ponavljajočih se mikropoškodb vodi do preobremenitvenih poškodb. Med najpogostejše okvare ledvenokrižničnega dela hrbtenice sodijo ledvena hiperlordoza ter zaradi mikropoškodb nastale preobremenitvene poškodbe, in sicer spondiloliza, spondilolisteza ter zdrs medvretenčne ploščice.

LITERATURA

1. Dubravcic-Simunjak S, Pecina M, Kuipers H, et al. The incidence of injuries in elite junior figure skaters. *Am J Sports Med.* 2003; 31 (4): 511-7.
2. Allen N, Wyon M. Dance medicine: artist or athlete? *SportEx Medicine.* 2008; 35: 6-9.
3. Sobrino F. Patología crónica acumulativa por microtraumatismos de repetición: nueva definición, patogenia, clinica general, factores de riesgo, controversias. *Mapfre Med.* 2003; 14 (2): 125-33.
4. Bowerman E, Whatman C, Harris N, et al. Are maturation, growth and lower extremity alignment associated with overuse injury in elite adolescent ballet dancers? *Phys Ther Sport.* 2014; 15 (4): 234-41.
5. Hendry D, Campbell A, Nq L, et al. Effect of Mulligan's and Kinesio knee taping on adolescent ballet dancers knee and hip biomechanics during landing. *Scand J Med Sci Sports.* 2015; 25 (6): 888-96.
6. Liederbach M, Kremenic IJ, Orishimo KF, et al. Comparison of landing biomechanics between male and female dancers and athletes, part 2: influence of fatigue and implications for anterior cruciate ligament injury. *Am J Sports Med.* 2014; 42 (5): 1089-95.
7. McCormack M. Trauma to the knee in a young professional dancer. *J Dance Med Sci.* 2009; 13 (3): 93-4.
8. O'Neill BJ, Sweeney LA, Moroney PJ, et al. Atypical stress-avulsion fracture of the Lisfranc joint complex. *Foot Ankle Spec.* 2014; 7 (2): 155-8.
9. Orishimo KF, Liederbach M, Kremenic IJ, et al. Comparison of landing biomechanics between male and female dancers and athletes, part 1: influence of sex on risk of anterior cruciate ligament injury. *Am J Sports Med.* 2014; 42 (5): 1082-8.
10. Pearson SJ, Whitaker AF. Footwear in classical ballet: a study of pressure distribution and related foot injury in the adolescent dancer. *J Dance Med Sci.* 2012; 16 (2): 51-6.
11. Porter EB, Dubois MS, Raasch WG. A 17-year-old ballet dancer with medial ankle pain. *Curr Sports Med Rep.* 2010; 9 (5): 290-1.
12. Gamboa JM, Roberts LA, Maring J, et al. Injury patterns in elite preprofessional ballet dancers and the utility of screening programs to identify risk characteristics. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2008; 38 (3): 126-36.
13. Alderson J, Hopper L, Elliott B, et al. Risk factors for lower back injury in male dancers performing ballet lifts. *J Dance Med Sci.* 2009; 13 (3): 83-9.
14. Amari R, Sakai T, Katoh S, et al. Fresh stress fractures of lumbar pedicles in an adolescent male ballet dancer: case report and literature review. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009; 129 (3): 397-401.
15. Capel A, Medina FS, Medina D, et al. Magnetic resonance study of lumbar disks in female dancers. *Am J Sports Med.* 2009; 37 (6): 1208-13.
16. Krasnow D, Kerr G, Mainwaring L. Psychology of dealing with the injured dancer. *Med Probl Perform Art.* 1994; 9 (1): 7-9.

17. Betancourt León H, Aréchiga Viramontes J, Díaz Sánchez ME, et al. Composición corporal de bailarines adolescentes de la Escuela Nacional de Ballet de Cuba. *Antropo*. 2007; 15: 23–33.
18. Warren GW. *Classical ballet technique*. Tampa: University of South Florida Press; 1989.
19. Kelc R, Kljaič N. Funkcionalna anatomija hrbtenice. In: Vogrin M, Krajnc Z, Kelc R, eds. VIII. mariborsko ortopedsko srečanje, Hrbtenica v ortopediji; 2012 Nov 9; Maribor. Maribor: samozal.; c2012. p. 13–23.
20. Gelabert R. Dancers' spinal syndromes. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1986; 7 (4): 180–91.
21. Stephens RE. The etiology of injuries in ballet. In: Ryan AJ, Stephens RE, eds. *Dance medicine: a comprehensive guide*. Chicago: Pluribus Press; 1987. p. 16–50.
22. Trepman E, Walaszek A, Micheli LJ. Spinal problems in the dancer. In: Solomon R, Minton SC, Solomon J, eds. *Preventing dance injuries: an interdisciplinary perspective*. Reston VA: American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance; 1990. p. 103–31.
23. Micheli LJ, Solomon R, Solomon J, et al. Low back pain in dancers. *Medscape* [internet]. 1999 [citirano 2015 Jan 18]; 1 (3). Dosegljivo na: <http://www.medscape.com/viewarticle/717393>
24. Kujala UM, Okansen A, Taimela S, et al. Training does not increase maximal lumbar extension in healthy adolescents. *Clin Biomech*. 1997; 12 (3): 181–4.
25. Gracovetsky S, Kary M, Pitchen I, et al. The importance of pelvic tilt in reducing compressive stress in the spine during flexion-extension exercises. *Spine*. 1989; 14 (4): 412–6.
26. Milan KR. Injury in ballet: a review of relevant topics for the physical therapist. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1994; 19 (2): 121–9.
27. Minden EG. *The ballet companion: a dancer's guide to the technique, traditions and joys of ballet*. New York: Simon & Schuster; 2005.
28. Clippinger KS. *Dance anatomy and kinesiology*. Champaign: Human Kinetics; 2007.
29. Mercedes Mushrush A. *Genu recurvatum in dance training: assessing and addressing the structural deformity in dancers* [diplomsko delo]. Indianapolis: Butler University; 2015.
30. Wilmerding V, Krasnow D. Turnout for dancers: hip anatomy and factors affecting turnout. *International Association for Dance Medicine and Science* [internet]. 2011 [citirano 2015 Nov 28]. Dosegljivo na: https://c.ymcdn.com/sites/www.iadms.org/resource/resmgr/imported/info/turnout_for_dancers_anatomy.pdf
31. Leanderson C, Leanderson J, Wykman A, et al. Musculoskeletal injuries in young ballet dancers. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19 (9): 1531–5.
32. Fu FH, Stone DA. *Sports injuries: mechanisms, prevention and treatment*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, William & Wilkins; 2001.
33. Coplan JA. Ballet dancer's turnout and its relationship to self-reported injury. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2002; 32 (11): 579–84.
34. Krasnow D, Wilmerding MV, Stecyk S, et al. Biomechanical research in dance: a literature review. *Med Probl Perform Art*. 2011; 26 (1): 3–23.
35. Hald RD. Dance injuries. *Prim Care*. 1992; 19 (2): 393–411.
36. Solomon R, Brown T, Gerbino PG, et al. The young dancer. *Clin Sports Med*. 2000; 19 (4): 717–39.
37. Watkins RG. Lumbar disc injury in the athlete. *Clin Sports Med*. 2002; 21 (1): 147–65.
38. Gregory PL, Batt ME, Kerslake RW, et al. Single photon emission computerized tomography and reverse gantry computerized tomography findings in patients with back pain investigated for spondylolysis. *Clin J Sport Med*. 2005; 15 (2): 79–86.
39. Zupanc O, Šarabon N. Bolečina v križu pri športniku. *Šport*. 2004; 52 (1): 24–8.
40. Alice B, Viroslav MD. Acute injuries of the lumbar neural arch in adolescents. *Radsourc* [internet]. 2011 [citirano 2015 Apr 23]. Dosegljivo na: <http://radsourc.us/lumbar-neural-arch/>
41. Micheli LJ, Wood R. Back pain in young athletes. Significant differences from adults in causes and patterns. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995; 149 (1): 15–8.
42. Herman S, Antolič V, Pavlovčič V, et al. *Ortopedija*. 2nd ed. Ljubljana: samozal.; 2006.
43. Amari R, Sakai T, Katoh S, et al. Fresh stress fractures of lumbar pedicles in an adolescent male ballet dancer: case report and literature review. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009; 129 (3): 397–401.
44. Ireland ML, Micheli LJ. Bilateral stress fractures of the lumbar pedicles in a ballet dancer. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 1987; 69 (1): 140–2.
45. Parvataneni HK, Nicholas SJ, McCance SE. Bilateral pedicle stress fractures in a female athlete: case report and review of the literature. *Spine*. 2004; 29 (2): E19–21.

46. Greene TL, Hensinger RN, Hunter LY. Back pain and vertebral changes simulating Scheuermann's disease. *J Pediatr Orthop*. 1985; 5 (1): 1-7.
47. Bolin DJ. Evaluation and management of stress fractures in dancers. *J Dance Med Sci*. 2001; 5 (2): 37-42.
48. Doyle-Lucas AF, Davy BM. Development and evaluation of an educational intervention program for pre-professional adolescent ballet dancers: nutrition for optimal performance. *J Dance Med Sci*. 2011; 15 (2): 65-75.
49. Doyle-Lucas AF, Akers JD, Davy BM. Energetic efficiency, menstrual irregularity, and bone mineral density in elite professional female ballet dancers. *J Dance Med Sci*. 2010; 14 (4): 146-54.
50. Shah S. Caring for the dancer: special considerations for the performer and troupe. *Curr Sports Med Rep*. 2008; 7 (3): 128-32.
51. Salomon R, Salomon J, Cerny Minton S. Preventing dance injuries. Champaign: Human Kinetics; 2005.
52. Bull RC, Roberts WD. Bull's handbook of sports injuries. New York: McGraw-Hill; 2005.
53. Hyde TE, Gengenbach MS. Conservative management of sports injuries. Sudbury, MA: Jones and Bartlett; 2007.
54. Porter DA, Schon LC. Baxter's foot and ankle in sport. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2008.
55. Brunet M. Unique considerations of the female athlete. New York: Delmar Cengage Learning; 2010.
56. Bradley M, Brzycki M, Carison L, et al. The female athlete: train for success. Terre Haute, Ind.: Wish Publishing; 2004.
57. Bonci L. Sport nutrition for coaches. Champaign: Human Kinetics; 2009.
58. Twitchett E, Angioi M, Koutedakis Y, et al. Video analysis of classical ballet performance. *J Dance Med Sci*. 2009; 13 (4): 124-8.
59. Children's Hospital Colorado, Orthopedics Institute [internet]. Aurora: Children's Hospital Colorado; c2015 [citirano 2015 Nov 29]. Dosegljivo na: <http://orthopedics.childrenscolorado.org/sports-medicine-injuries/sports-injuries-we-treat/dance>
60. American Guild of Musical Artists [internet]. New York: American Guild of Musical Artists; c2007 [citirano 2014 Dec 2]. Dosegljivo na: http://www.musicalartists.org/agreements_dance.html
61. Russell JA. Preventing dance injuries: current perspectives. *J Sports Med*. 2013; 4: 199-210.
62. Howse J. Dance technique and injury prevention. New York: Routledge; 2000.

Prispelo 4. 1. 2015

Lea Bombač¹, Miha Lučovnik², Marjan Bilban³

Vpliv obremenitev na delovnem mestu in bolniškega staleža med nosečnostjo na pojavnost prezgodnjega poroda

Effects of Occupational Activity in Pregnancy and Sick Leave on Preterm Birth Risk

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prezgodnji porod, nedonošenost, fizična aktivnost, delovno mesto, medicina dela

Grozeč prezgodnji porod je tretji najpogostejši vzrok za bolniški stalež med nosečnostjo v Sloveniji. Dokazov, da lahko bolniški stalež zmanjša tveganje za prezgodnji porod, ni. Obstajajo pa podatki o tem, da lahko prekomerna obremenitev na delovnem mestu privede do prezgodnjega poroda. Slovenska zakonodaja omogoča, da se nosečnico zaščiti pred tovrstnimi škodljivimi obremenitvami. Vse več nosečih žensk je izpostavljenih različnim obremenitvam delovnega okolja. V članku je predstavljen pregled najpomembnejših raziskav o vplivu teh obremenitev na tveganje za prezgodnji porod. Navajamo tudi podatke o pogostosti in najpomembnejših vzrokih za bolniški stalež med nosečnostjo v Sloveniji ter trende bolniških staležev zaradi grozečega prezgodnjega poroda.

ABSTRACT

KEY WORDS: preterm birth, prematurity, physical activity, workplace, occupational medicine

Threatened preterm birth is the third most common cause of sick leave during pregnancy in Slovenia. There is no evidence that sick leave may reduce the risk of preterm birth. However, there are data that indicate that excessive workload may lead to preterm birth. Slovenian legislation allows pregnant women to be protected against such occupational stress. More and more pregnant women are exposed to various workload environments. The article presents an overview of the most important research on the impact of workload in the workplace in terms of the risk for preterm birth. We also report Slovenian data on frequency and most common causes of sick leave during pregnancy and trends in sick leave due to threatened preterm birth over time.

¹ Lea Bombač, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; surfdemoiselle@gmail.com

² Miha Lučovnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Štajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

³ Prim. prof. dr. Marjan Bilban, dr. med., Zavod za varstvo pri delu d. d., Chengdujska cesta 25, 1000 Ljubljana

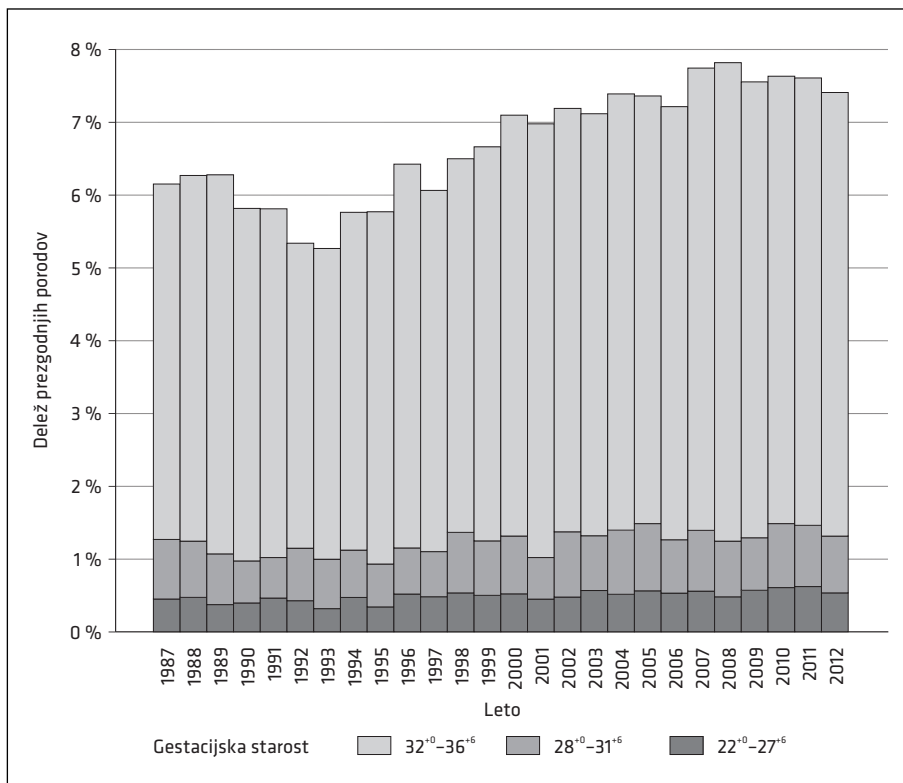
UVOD

Prezgodnji porod je porod pred dopolnjenim 37. tednom (1). Je najpomembnejši dejavnik tveganja za perinatalno umrljivost (seštevek mrtvorojenosti in zgodnje neonatalne umrljivosti) (2–5).

Več kot 80 % perinatalne umrljivosti v Sloveniji je, po podatkih Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS), posledica prezgodnjega poroda. Nedonošeni otroci, ki preživijo, pa imajo lahko dolgoročne posledice prezgodnjega poroda, kot so cerebralna paraliza, duševna zaostalost in kronične nenalezljive bolezni (sladkorna bolezen, kardiovaskularni zapleti) (6, 7).

Vsako leto se na svetu prezgodaj rodi približno 15 milijonov otrok, 1,1 milijona

pa jih zaradi prezgodnjega poroda umre (2). Večina (okoli 60 %) prezgodnjih porodov se zgodi v Aziji in podsaharski Afriki (2). V Evropi se delež prezgodnjih porodov v zadnjih desetletjih ni bistveno spremenil. Prezgodaj se v evropskih državah rodi 5–10 % novorojenčkov (3, 8). Najnižji delež prezgodnjih porodov imajo v državah Severne Evrope (Danska, Estonija, Irska, Latvija, Litva, Finska, Švedska, Islandija in Norveška), najvišji pa na Cipru in Madžarskem (3). Slovenija sodi v skupino evropskih držav s povprečno visokim deležem prezgodnjih porodov. Prezgodaj se pri nas rodi 6–8 % novorojenčkov. Slika 1 prikazuje pogostost prezgodnjega poroda (pred dopolnjenim 37. tednom), zelo prezgodnjega poroda (pred dopolnjenim 32. tednom) in ekstremno prez-



Slika 1. Delež prezgodnjih porodov (< 36 tednov nosečnosti), zelo prezgodnjih porodov (< 32 tednov nosečnosti) in ekstremno prezgodnjih porodov (< 28 tednov nosečnosti) v Sloveniji med leti 1987 in 2012 (vir: Nacionalni Perinatalni Informacijski Sistem (NPIS)).

godnjega poroda (pred dopolnjenim 28. tednom) v Sloveniji v zadnjih treh desetletjih.

Približno tretjina prezgodnjih porodov je iatrogenih (sproženih zaradi medicinske indikacije, največkrat zaradi preeklampsije ali zastoja plodove rasti) (4, 8). Ostali dve tretjini prezgodnjih porodov pa so t. i. spontani prezgodnji porodi, ki se lahko začnejo bodisi s popadki in odpiranjem materničnega vratu bodisi s prezgodnjim razpokom plodovih ovojev (4, 8). Med znanimi dejavniki tveganja za spontan prezgodnji porod so okužba (npr. horioamnionitis), motnje placentacije (npr. prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice), patologija maternice (npr. razvojne nepravilnosti maternice) in prekomerna raztegnitev maternice (npr. večplodna nosečnost) (8). Med dejavnike tveganja pa spadajo tudi nizka izobrazba in neugoden socioekonomski status, psihološki stres, slaba prehranjenost matere, kajenje, samski zakonski stan, anksioznost, depresija idr. (4, 8–13). Vse več je tudi dokazov o prispevku neugodnih delovnih pogojev k tveganju za prezgodnji porod.

Število nosečih žensk na delovnih mestih se v zadnjih desetletjih povečuje, s čimer tudi spekter dejavnikov tveganja za prezgodnji porod, povezanih z delovnim mestom, postaja širši. Čemu bo ženska izpostavljena, je odvisno od področja, na katerem dela. V razvitem svetu bo obremenjena

z drugačnimi dejavniki tveganja kot v nerazvitem svetu (14, 15). V študiji o nosečnicah na delovnih mestih na Irskem so ugotovili, da sta bili dve tretjini nosečnic zaposleni in da je bilo med tistimi, ki so bile noseče prvič, zaposlenih kar 80 % (16). Raziskava, opravljena leta 2013 na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ljubljana, v katero je bilo vključenih več kot 1.000 otročnic, je pokazala, da je stanje pri nas podobno. V nosečnosti je delalo 72 % preiskovank, 5 % jih je bilo brezposelnih in so med nosečnostjo iskale zaposlitev, 6 % pa jih je bilo med nosečnostjo na bolniškem staležu. Ostale so bile študentke, gospodinje, prejemnice socialne pomoči, invalidske pokojnine itd.

POGOSTOST BOLNIŠKEGA STALEŽA ZARADI GROZEČEGA PREZGODNJEGA PORODA V SLOVENIJI

Tabela 1 prikazuje najpogostejše vzroke za bolniški stalež pri ženskah v Sloveniji v letu 2013. V tem letu so bile pri nas na bolniškem staležu zaradi vzrokov, povezanih z nosečnostjo, porodnim in poporodnim obdobjem, 13.004 ženske. Povprečno je bila vsaka od teh z dela odsotna 51 koledarskih dni.

Slovenski podatki o pogostosti bolniškega staleža v nosečnosti so primerljivi s tujimi. Danska študija je pokazala, da

Tabela 1. Najpogostejši vzroki za bolniški stalež pri ženskah v letu 2013 (podatki Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) za leto 2013).

Vzroki za bolniški stalež	Število izgubljenih koledarskih dni	Število primerov	Povprečno trajanje ene odsotnosti z dela ^a
Bolezni mišično-kostnega sistema in vezivnega tkiva	1.208.190	40.874	29,56
Poškodbe in zastrupitve izven dela	604.761	17.741	34,09
Nosečnost, porod in poporodno obdobje	11.702	13.004	51,21
Nega družinskega člana	533.461	110.278	4,84
Bolezni dihal	492.488	64.801	7,60

^a Povprečno trajanje ene odsotnosti z dela pomeni število izgubljenih koledarskih dni/število primerov.

je v skandinavskih državah 30–50 % zaposlenih nosečnic v bolniškem staležu (17). V raziskavi iz leta 2013 pa so ugotovili, da je bilo do 32. tedna na Norveškem vsaj enkrat na bolniški kar 75 % nosečnic, v 32. tednu pa je bilo na bolniški kar 63 % zaposlenih nosečnic (18). Podatkov o povprečni dolžini bolniškega staleža v nosečnosti je v literaturi manj. V francoski študiji, narejeni na nosečnicah zaposlenih v zdravstvu, so ugotovili, da je bilo povprečno trajanje bolniškega staleža pri njih 12 dni, kar je približno štirikrat manj kot pri nas (19).

V tabeli 2 so prikazani najpogostejši vzroki za bolniški stalež zaradi zapletov v nosečnosti v Sloveniji. Vključili smo najpogostejših sedem vzrokov, zaradi katerih je bila na bolniškem staležu večina (9.551; 73 %) nosečnic. Preostale nosečnice so bile na bolniškem staležu zaradi velikega števila različnih in razmeroma redkih vzrokov. Diagnoza grozeč prezgodnji porod je bila v letu 2013 med najpogostejšimi vzroki za bolniški stalež v nosečnosti, glede na povprečno trajanje ene odsotnosti z dela pa na

petem mestu. Med natančno opredeljenimi vzroki za stalež v nosečnosti je bil grozeč prezgodnji porod četrti najpogostejši. Pogostejši so bili le krvavitev v zgodnji nosečnosti, čezmerno bruhanje med nosečnostjo in sladkorna bolezen med nosečnostjo. Zaradi grozečega prezgodnjega poroda je bilo na bolniškem staležu leta 2013 v Sloveniji 258 nosečnic, povprečno pa je bila vsaka od teh z dela odsotna 42 koledarskih dni. Omeniti velja tudi razmeroma veliko skupino nosečnic, ki so bile na bolniškem staležu zaradi razmeroma slabo opredeljenih težav (šifrirane kot O26). Verjetno je, da so nekatere od teh nosečnic v resnici bile na bolniškem staležu zaradi težav, ki bi jih lahko opredelili tudi kot grozeč prezgodnji porod. Ni pa mogoče z gotovostjo vedeti, kolikšen delež teh nosečnic bi lahko uvrstili tudi v skupino z grozečim prezgodnjim porodom.

Tabela 3 prikazuje pogostnost bolniškega staleža zaradi grozečega prezgodnjega poroda v Sloveniji za obdobje od leta 2009 do 2013. Število nosečnic na bolniškem sta-

Tabela 2. Najpogostejši vzroki za bolniški stalež v nosečnosti razvrščeni po MKB 10 (mednarodna klasifikacija bolezni, 10. izdaja) diagnozah (podatki Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) za leto 2013).

Vzroki za bolniški stalež (MKB-10 diagnoza)	Število izgubljenih koledarskih dni	Število primerov	Povprečno trajanje ene odsotnosti z dela ^a
Oskrba matere zaradi drugih stanj, povezanih predvsem z nosečnostjo (O26)	233.028	3.997	58,3
Krvavitev v zgodnji nosečnosti (O20)	191.673	2.868	66,8
Čezmerno bruhanje med nosečnostjo (O21)	73.743	1.330	55,4
Sladkorna bolezen med nosečnostjo (O24)	14.282	320	44,6
Nepravi porod pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti (O74.0)	10.821	258	41,9
Druge nenormalne tvorbe zanositve (O02)	9.096	530	17,2
Izvenmaternična nosečnost (O00)	8.322	248	33,6

^a Povprečno trajanje ene odsotnosti z dela pomeni število izgubljenih koledarskih dni/število primerov.

ležu, število izgubljenih koledarskih dni in povprečno trajanje odsotnosti z dela zaradi grozečega prezgodnjega poroda se v tem obdobju ni bistveno spreminjalo. To je v nasprotju s podatki že omenjene danske študije, v kateri so opazili, da je v skandinavskih državah odstotek nosečih žensk v bolniškem staležu v zadnjih letih naraščal (17).

Ker je bolniški stalež zaradi grozečega prezgodnjega poroda v Sloveniji razmeroma pogost, smo se odločili predstaviti pregled literature o vplivu dela v nosečnosti na tveganje za prezgodnji porod in vplivu bolniškega staleža na morebitno zmanjšanje tega tveganja. Na koncu članka je predstavljena tudi zakonska osnova za zaščito nosečnic pred prekomernimi obremenitvami na delovnem mestu.

OBREMNITVE NA DELOVNEM MESTU KOT DEJAVNIK TVEGANJA ZA PREZGODNJI POROD

Kolikšen delež prispeva delovno okolje k prezgodnjemu porodu, še ni znano, vendar obstajajo dokazi, da določene obremenitve pomembno vplivajo na nedonošenost. Jasne meje med obremenjenostjo na delovnem mestu in doma ni mogoče postaviti, kar vpliva tudi na nasprotujoče si rezultate. Najpogosteje se prepletajo vplivi obojega (20). Kljub uvedbi mnogih izboljšav delovnih pogojev nosečnic, ki so opredeljeni z zakoni, se število prezgodnjih porodov

v Evropi ni zmanjšalo. Vse več je raziskav, ki dokazujejo, da so ženske v določenih poklicih bolj izpostavljene tveganju za prezgodnji porod. Višje tveganje naj bi bilo za delavke v gostinstvu, vojski in industrijskih panogah (21–23).

S katerimi dejavniki tveganja naj bi bil prezgodnji porod povezan, ni znano. Nekatere študije prezgodnji porod povezujejo s stoječim delom, z dolgim delovnim časom, izmenskimi nočnim delom, nezadovoljstvom v službi, s stresom na delovnem mestu, z utrujenostjo na delovnem mestu in s težko fizično obremenjenostjo nosečnice na delovnem mestu (4, 8, 14, 15, 19, 22–29, 31–37).

Največ raziskav je preiskovalo povezovalno med fizično aktivnostjo na delovnem mestu in prezgodnjim porodom. Nekatere študije navajajo kontrakcije maternice ob težkem delu kot patofiziološki mehanizem, ki poveča tveganje prezgodnjega poroda (27, 34).

Ahlborg s sodelavci je ugotovil, da dvigovanje bremen, težjih od 12 kg, več kot 50-krat na teden poveča možnost za prezgodnji porod, vendar samo pri delavkah, ki so prenehale z delom pred 32. tednom nosečnosti (33). Obstaja možnost, da je šlo za nosečnice s popuščanjem materničnega vratu ob dvigovanju težkih bremen, zaradi česar so zapustile delo pred 32. tednom ob postavljeni diagnozi grozečega prezgodnjega poroda oz. simptomov, vendar je ta domneva ostala nepotrjena (33). Podobno

Tabela 3. Pogostnost bolniškega staleža zaradi grozečega prezgodnjega poroda v Sloveniji v obdobju 2009–2013 (podatki Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) za leto 2013).

Leto	Število izgubljenih koledarskih dni	Število primerov	Povprečno trajanje ene odsotnosti z dela ^a
2009	5.997	152	39,5
2010	8.533	203	42,0
2011	8.659	216	40,1
2012	8.981	197	45,6
2013	7.280	165	44,1

^a Povprečno trajanje ene odsotnosti z dela pomeni število izgubljenih koledarskih dni/število primerov.

je odkril McDonald, ki pravi, da dvigovanje težkih bremen več kot 15-krat na dan poviša tveganje za prezgodnji porod, vendar le pri nosečnicah, ki so prenehale z delom pred 28. tednom (26). Pri študiji primerov s kontrolami, narejeni na tajski populaciji nosečnic, je bila možnost prezgodnjega poroda ob težkem fizičnem delu, ki je bilo opredeljeno kot prenašanje bremen, težjih od 25 kg, na delovnem mestu, najmanj podvojena (35). Tudi Stine s sodelavci je zaključil, da dvigovanje skupno več kot 1000 kg bremen dnevno poviša tveganje predvsem za ekstremno in zelo prezgodnji porod (razmerje tveganj 1,50; 95 % interval zaupanja 1,03–2,19), prav tako dvigovanje bremen, težjih od 25 kg, več kot desetkrat na dan (razmerje tveganj 2,03; 95 % interval zaupanja 1,14–3,62) (36).

V nasprotju z omenjenimi rezultati so zaključki prospektivne kohortne študije Pompeii in sodelavcev, ki je pokazala, da fizični napor, katerega je opredelila kot dvigovanje 12 kg ali več dnevno na delovnem mestu, ni povezan s prezgodnjim porodom (30). Bonzini s sodelavci v metaanalizi raziskav vpliva fizične aktivnosti na delovnem mestu na pojavnost prezgodnjega poroda ni mogel podati zaključkov glede vpliva fizične obremenitve nosečnice na delovnem mestu, saj vključitveni oz. izključitveni kriteriji niso bili dovolj jasno opredeljeni (38).

VPLIV BOLNIŠKEGA STALEŽA NA POJAVNOST PREZGODNJEGA PORODA

Hobel in sodelavci so nosečnice z dejavniški tveganja za prezgodnji porod randomizirali v skupini z in brez bolniškega staleža (39). Razlike v pojavnosti prezgodnjega poroda med skupinama ni bilo (razmerje tveganj 0,92; 95 % interval zaupanja 0,62–1,37). To je edina do danes objavljena randomizirana raziskava o morebitni koristnosti bolniškega staleža za preprečevanje prezgodnjega poroda v visokorizični populaciji nosečnic brez simptomov (40). Elliot in

sodelavci so randomizirali nosečnice, ki so že imele znake in/ali simptome prezgodnjega poroda (popadki in odpiranje materničnega ustja) v skupini z in brez bolniškega staleža (41). Tudi oni niso našli razlik med skupinama (44 % proti 39 % prezgodnjih porodov, $p = 0,48$). Saurel-Savitz je prišel do zaključka, da zaposlene nosečnice nimajo povečanega tveganja za prezgodnji porod (25). Pompeii s sodelavci je dokazala celo manjše tveganje za prezgodnji porod pri ženskah, ki so delale več kot 46 ur tedensko (30). Grobman in sodelavci so leta 2013 ugotovili, da je bil prezgodnji porod celo pogostejši pri nosečnicah, ki so bile na bolniškem staležu (42). V njihovi raziskavi so nosečnice s skrajšanim materničnim vratom (< 30 mm v drugem trimesečju, izmerjeno z vaginalnim UZ) randomizirali v skupino, zdravljeno s 17-hidroksi progesteronom ali placebo. Ne glede na zdravljenje in druge potencialno moteče dejavnike je bilo tveganje za prezgodnji porod večje, če je bila nosečnica na bolniškem staležu (razmerje obetov 2,37; 95 % interval zaupanja 1,60–3,53). Te ugotovitve so v skladu z rezultati številnih observacijskih raziskav, ki so pokazale, da ženske, ki hodijo v službo, nimajo povečanega tveganja za prezgodnji porod oz. imajo celo manjšega od tistih, ki so nezaposlene in ostajajo doma (11, 43, 44). Podobne podatke imamo tudi za slovensko populacijo nosečnic. Dr. Ivan Verdenik z Ginekološke klinike Ljubljana, je iz podatkov NPIS za več kot 140.000 porodov enojčkov, rojenih pri nas med leti 1992 in 1999, določil dejavnike tveganja za prezgodnji porod. Med temi dejavniki sta bila tudi zelo zmanjšan obseg gospodinjanskega dela v nosečnosti in nezaposlenost (45).

Edina do danes objavljena raziskava, ki je pokazala morebitni zaščitni učinek bolniškega staleža, je bila leta 1989 objavljena raziskava Mamelie in sodelavcev (46). V tej kohortni raziskavi so ugotovili, da so nosečnice, ki so navajale utrujenost med delom, manjkrat rodile prezgodaj, če so bile

na bolniškem staležu. Poudariti pa velja, da gre za opazovalno raziskavo.

Nobena randomizirana raziskava ni pokazala, da bi lahko bolniški stalež in počitek preprečila prezgodnji porod. To velja tudi za nosečnice z znaki in simptomi prezgodnjega poroda ter kratkim materničnim vratom. Celó nasprotno; nekateri podatki kažejo, da bi lahko zelo zmanjšan obseg fizične aktivnosti oz. dela povečal tveganje za prezgodnji porod (40, 43).

ZAKLJUČEK

Glede na različne metodologije in rezultate dosedanjih študij o povezanosti med fizično obremenitvijo in prezgodnjim porodom lahko zaključimo, da redna zmerna telesna aktivnost za nosečnice brez dejavnikov tveganja oz. simptomov ali znakov grozečega prezgodnjega poroda ostaja priporočena, ker lahko celo prispeva k zmanjšanju tveganja za prezgodnji porod. Prezahtevna fizična dejavnost med nosečnostjo pa lahko predstavlja dejavnik tveganja za zdravje matere in otroka in je zato odsvetovana.

Ni dokazov, da bi delo pomembno vplivalo na prezgodnji porod. Obstajajo pa podatki, da lahko prekomerne obremenitve na delovnem mestu povečajo tveganje za prezgodnji porod. Nosečnice moramo zato zaščititi pred nepotrebnimi in prekomernimi obremenitvami na delovnem mestu, kljub temu da ni dokazov, da lahko sam bolniški stalež prepreči prezgodnji porod. Zato tudi ni treba vsake nosečnice preventivno izključi-

ti iz vsake fizične obremenitve. Za tovrstno obravnavo imamo v Sloveniji tudi zakonsko podlago. V primeru, da delodajalec nosečnici ne more nuditi ustreznih pogojev, jo zdravnik lahko zaščiti s tem, da ji izda predlog za bolniški stalež. Zato svetujemo individualno spremljanje, svetovanje in sodelovanje različnih strok.

Po Zakonu o delovnih razmerjih ima nosečnica pravico do posebnega varstva v delovnem okolju. Delodajalec je dolžan zaščititi nosečo delavko od trenutka, ko je z nosečnostjo seznanjen. To mora storiti nosečnica sama, če se za to odloči. Po zakonu nosečnica ne sme opravljati del, ki bi lahko ogrozila njeno zdravje ali zdravje otroka zaradi izpostavljenosti dejavnikom tveganja. Če iz ocene tveganja izhaja nevarnost za njeno zdravje in zdravje otroka, mora delodajalec sprejeti ustrezne ukrepe z začasno prilagoditvijo pogojev dela. V zvezi z opravljanjem težkih fizičnih del je opredeljeno, da noseča delavka ne sme biti izpostavljena premeščanju bremen, težjih od 5 kg. Če je potreba po dodatnih spremembah delovnih pogojev zaradi ocene tveganja, noseči delavki ni potrebno opravljati tudi drugih del. Pooblaščen specialist medicine dela opredeli, kakšna tveganja je potrebno odpraviti z delovnega mesta, in povabi nosečo delavko na preventivno svetovanje. Tistim z večjim tveganjem za rizično nosečnost posveti posebno pozornost. Vsi ti ukrepi pomembno vplivajo na zmanjševanje tveganj za negativne izide nosečnosti (47).

LITERATURA

1. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, Avstralska modifikacija. Pregledni seznam bolezni. Deseta revizija. Geneva, 2008; 609.
2. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE, eds. World Health Organization. Geneva, 2012.
3. EURO-PERISTAT Project with SCPE and EUROCAT. European Perinatal Health Report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010 [internet]. 2013 [citirano 2015 Jan 10]; 134. Dosegljivo na: <http://www.europeristat.com/>
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371 (9606): 75–84.
5. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379 (9832): 2151–61.
6. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweights and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev*. 1999; 53 (3): 193–218.
7. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*. 2007; 356 (20): 2053–63.
8. Steer M. The epidemiology of preterm labor. *BJOG*. 2005; 122 Suppl 1: 1–3.
9. Savitz DA, Kaufman JS, Dole N, et al. Poverty, education, race, and pregnancy outcome. *Ethn Dis*. 2004; 14 (3): 322–9.
10. Pollack H, Lantz PM, Frohna JG. Maternal smoking and adverse birth outcomes among singletons and twins. *Am J Public Health*. 2000; 90 (3): 395–400.
11. Hartikainen-Sorri AL, Sorri M. Occupational and socio-medical factors in preterm birth. *Obstet Gynecol*. 1989; 74 (1): 13–6.
12. Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, et al. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol*. 2003; 157 (1): 14–24.
13. Dayan J, Creveuil C, Marks MN, et al. Prenatal depression, prenatal anxiety, and spontaneous preterm birth: a prospective cohort study among women with early and regular care. *Psychosom Med*. 2006; 68 (6): 938–46.
14. Burdorf A, Figà-Talamanca I, Jensen TK, et al. Effects of occupational exposure on the reproductive system: core evidence and practical implications. *Occup Med (Lond)*. 2006; 56 (8): 516–20.
15. Figà-Talamanca I. Occupational risk factors and reproductive health of women. *Occup Med (Lond)*. 2006; 56 (8): 521–31.
16. Bilban M. Nosečnost in delazmožnost. Delo in varnost. 2012; 5: 20–35.
17. Tophøj A. Pregnancy and sick leave. *Ugeskr Laeger*. 1994; 156 (43): 6359–65.
18. Dørheim SK, Bjorvatn B, Eberhard-Gran M. Sick leave during pregnancy: a longitudinal study of rates and risk factors in a Norwegian population. *BJOG*. 2013; 120 (5): 521–30.
19. Estryng-Behar M, Amar E, Choudat D. Sick leave during pregnancy: an analysis of French hospitals from 2005 until 2008 demonstrates the major importance for jobs with physical demands. *Rech Soins Infirm*. 2013: 51–60.
20. Domingues RM, Matijasevich A, Barros AJ. Physical activity and preterm birth. *Sports Medicine*. 2009; 39 (11): 961–75.
21. Ahmed P, Jaakkola JJ. Maternal occupation and adverse pregnancy outcomes: a Finnish population-based study. *Occup Med (Lond)*. 2007; 57 (6): 417–23.
22. Marmelle N, Laumon B, Lazar P. Prematurity and occupational activity during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 1984; 119 (3): 309–22.
23. Magann EF, Evans SF, Chauhan SP, et al. The effects of standing, lifting and noise exposure on preterm birth, growth restriction, and perinatal death in healthy low-risk working military women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005; 18 (3): 155–62.
24. Ritsmitchai S, Geater AF, Chongsuwiwatwong V. Prolonged standing and physical exertion at work during pregnancy increases the risk of preterm birth for Thai mothers. *J Occup Health*. 1997; 39: 217–22.
25. Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N, et al. Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey. *J Epidemiol Community Health*. 2004; 58 (5): 395–401.
26. Launer LJ, Villar J, Kestler E, et al. The effect of maternal work on fetal growth and duration of pregnancy: a prospective study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97 (1): 62–70.

27. Saurel-Cubizolles MJ, Kaminski M, Llado-Arkipoff J, et al. Pregnancy and its outcome among hospital personnel according to occupation and working conditions. *J Epidemiol Community Health*. 1985; 39 (2): 129–34.
28. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, et al. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2000; 95 (4): 623–35.
29. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, et al. Prematurity and work in pregnancy. *Br J Ind Med*. 1988; 45 (1): 56–62.
30. Pompeii LA, Savitz DA, Evenson KR, et al. Physical exertion at work and the risk of preterm delivery and small-for-gestational-age birth. *Obstet Gynecol*. 2005; 106 (6): 1279–88.
31. Homer CJ, James SA, Siegel E. Work-related psychosocial stress and risk of preterm, low birthweight delivery. *Am J Pub Health*. 1990; 80 (2): 173–7.
32. Brett KM, Strogatz DS, Savitz DA. Employment, job strain, and preterm delivery among women in North Carolina. *Am J Public Health*. 1997; 87 (2): 199–204.
33. Ahlborg G Jr, Bodin L, Hogstedt C. Heavy lifting during pregnancy – A hazard to the fetus? A prospective study. *Int J Epidemiol*. 1990; 19 (1): 90–7.
34. Simpson JL. Are physical activity and employment related to preterm birth and low birth weight? *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168 (4): 1231–8.
35. Nelson K, Lohsoonthorn V, Williams MA. Preterm delivery risk in relation to maternal occupational and leisure time physical activity among Thai women. *Asian Biomed (Res Rev News)*. 2009; 3 (3): 267–77.
36. Runge SB, Pedersen JK, Svendsen SW, et al. Occupational lifting of heavy loads and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Occup Environ Med*. 2013; 70 (11): 782–8.
37. Koemeester AP, Broersen JP, Treffers PE. Physical work load and gestational age at delivery. *Occup Environ Med*. 1995; 52 (5): 313–5.
38. Bonzini M, Palmer KT, Coggon D, et al. Shift work and pregnancy outcomes: a systematic review with meta-analysis of currently available epidemiological studies. *BJOG*. 2011; 118 (12): 1429–37.
39. Hobel CJ, Ross MG, Bemis RL, et al. The West Los Angeles Preterm Birth Prevention Project. I. Program impact on high-risk women. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170 (1): 54–62.
40. Sosa C, Althabe F, Belizan J, et al. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1): CD003581.
41. Elliott JP, Miller HS, Coleman S, et al. A randomized multicenter study to determine the efficacy of activity restriction for preterm labor management in patients testing negative for fetal fibronectin. *J Perinatol*. 2005; 25 (10): 626–30.
42. Grobman WA, Gilbert SA, Iams JD, et al. Activity restriction among women with a short cervix. *Obstet Gynecol*. 2013; 121 (6): 1181–6.
43. Berkowitz GS, Kelsey JL, Holford TR, et al. Physical activity and the risk of spontaneous preterm delivery. *J Reprod Med*. 1983; 28 (9): 581–8.
44. Murphy JF, Dauncey M, Newcombe R, et al. Employment in pregnancy: Prevalence, maternal characteristics, prenatal outcome. *Lancet*. 1984; 1 (8387): 1163–6.
45. Verdenik I. Večplastni napovedni model prezgodnjega poroda [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2002.
46. Mamelle N, Bertucat I, Munoz F. Pregnant women at work: rest periods to prevent preterm birth? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1989; 3 (1): 19–28.
47. Zakon o delovnih razmerjih 2003. Uradni list RS št. 82/2003.

Pripelo 9. 5. 2015

Tadeja Gajser¹, Peter Leber², Irena Oblak³

Zdravljenje kostnih zasevkov

Treatment of Bone Metastases

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kostni zasevki, zdravljenje

Zasevki se v kosteh pojavljajo znatno pogosteje kot primarne novotvorbe. Pri solidnih tumorjih najpogosteje v kosti zasevajo rak dojke, prostate, pljuč, ščitnice in ledvice. Kostne zasevke lahko razdelimo na zapletene ali nezapletene, glede na strukturo prizadete kostni-ne pa na osteolitične, osteoblastne in mešane zasevke. V klinični sliki bolnika je zelo pogosto prisotna bolečina, lahko pa so prisotni tudi pojav patoloških zlomov, hiperkalcemija in kompresija hrbtenjače. Pogostost teh dogodkov lahko znižamo z uporabo inhibitorjev osteoklastov, kot so bisfosfonati ali denosumab. Pri zdravljenju je izjemnega pomena sodelovanje specialistov različnih strok, čeprav je najpogosteje terapija izbora zdravljenje z obsevanjem. Pogosto se moramo poleg obsevanja in ustrezne analgetske terapije ter uporabe bisfosfonatov ali denosumaba poslužiti še drugih metod zdravljenja, kot sta kirurgija in sistemska terapija.

ABSTRACT

KEY WORDS: bone metastases, treatment

Bone metastases are significantly more common than primary neoplasms. Solid tumors, which spread to the bone most frequently, originate from the breast, prostate, thyroid gland or kidney cancer. These metastases can be divided into complicated and simple, whilst their structure can be osteolytic, osteoblastic or mixed. The clinical manifestations found in patients with bone metastases can present themselves as bone pain, pathological fractures, compression of the spinal cord or hypercalcemia. These occurrences can be reduced by using osteoclast inhibitor drugs, such as bisphosphonates or denosumab. When it comes to treatment, the collaboration of different specialists is vital, but radiotherapy is the standard treatment of choice. Besides radiation, appropriate analgesic therapy and the use of bisphosphonates or denosumab, we often have to resort to other modes of treatment, such as surgery and systemic therapy.

¹ Tadeja Gajser, dr. med., Splošna bolnišnica Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13A, 5290 Šempeter pri Gorici; tadeja.gaj@gmail.com

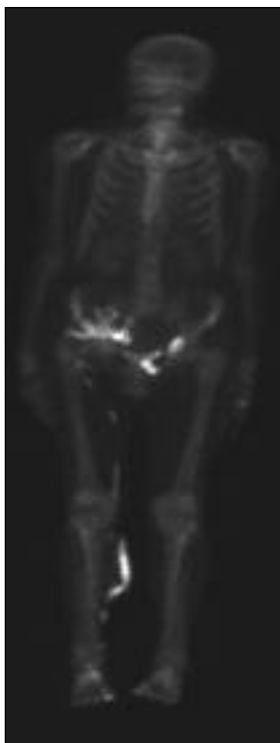
² Peter Leber, dr. med., Oračeva ulica 20, 2204 Miklavž na Dravskem polju; peter.leber6@gmail.com

³ Doc. dr. Irena Oblak, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; ioblak@onko-i.si

UVOD

Kostni zasevki so pogosta manifestacija mnogih, predvsem napredovalih solidnih tumorjev. Najpogosteje se pojavljajo pri napredovalem raku dojke in prostate (kar pri 67–75% bolnikov), pri raku ledvice, pljuč in ščitnice pa pri približno 30–40% bolnikov (1). Pri ostalih vrstah solidnih tumorjev so kostni zasevki redkejši. Preživetje bolnikov s kostnimi zasevki je odvisno od vrste primarnega tumorja in mesta oziroma razširjenosti zasevkov. Zasevki pogosto povzročajo bolečine in druge pomembne simptome, ki vplivajo na kvaliteto bolnikovega življenja (1, 2).

V kosteh znatno pogosteje najdemo zasevke kot pa primarne kostne tumorje. Pri približno 2% zasevkov ostane izvor kljub številnim preiskavam nepojasnen (3). Kostne zasevke lahko razdelimo na zapletene in



Slika 1. Posnetek skeleta 65-letnega bolnika z rakom prostate in osteoplastnimi metastazami.

nezapletene, pri čemer za slednje velja, da pri njih ne opažamo grozečega ali že prisotnega zloma, kompresije hrbtenjače ali korenine živca, nevropatične bolečine ali mehkoaktivne mase ter pri njih še nista bila potrebna obsevanje ali kirurška fiksacija. Glede na strukturo kostnine ločimo osteolitične, osteoplastne in mešane zasevke. Pri osteolitičnih zasevkih gre za razgradnjo kostnine, pri osteoplastnih pa za novo nalaganje kostnine (slika 1). Najpogosteje so prisotne mešane oblike zasevkov, tako z osteolitično kot z osteoplastno komponento. Pri bolnikih s karcinomom ledvice, pljuč in dojke se pogosteje pojavljajo osteolitični zasevki, pri raku prostate pa osteoplastni. Znano je, da se pri posameznem bolniku lahko pojavijo tako osteolitični kot osteoplastni zasevki, prisotnost obeh komponent lahko zasledimo celo v posameznem zasevku (2–4).

Kosti odraslega človeka se tekom življenja stalno razgrajujejo in znova dograjujejo (2–5). V zdravi kosti je namreč prisoten uravnotežen proces delovanja dveh vrst kostnih celic – osteoklastov, ki resorbirajo kostnino, in osteoplastov, ki jo znova dograjujejo. Aktivnost obeh uravnavajo različne snovi, kot so parathormon (PTH), vitamin D₃, tiroksin, kortikosteroidi in prostaglandini ter številni drugi lokalni dejavniki. Pri kostnih zasevkih praviloma prevladuje razgradnja kostnine. V presnovno namreč posegajo tumorske celice in mediatorji, ki sodelujejo pri preoblikovanju kostnine in nastanku zasevkov. Gre za večstopenjski proces, ki vključuje izgubo celične adhezije, povečanje invazivnosti, intravazacijo, preživetje znotraj obtočil, izstop iz obtočil, gnezdenje in pomnoževanje v kosti na mestu, ki je oddaljeno od primarnega tumorja. Ob poglobljenem razumevanju kostne biologije z modelom teorije semena in zemlje (angl. *seed and soil theory*) spoznavamo vse večji vpliv mikrookolja (2, 6).

Zasevki se najpogosteje pojavijo v krvotvornih kosteh (vretencih (slika 2), križnici, medenici, zgornjem delu stegnenice,

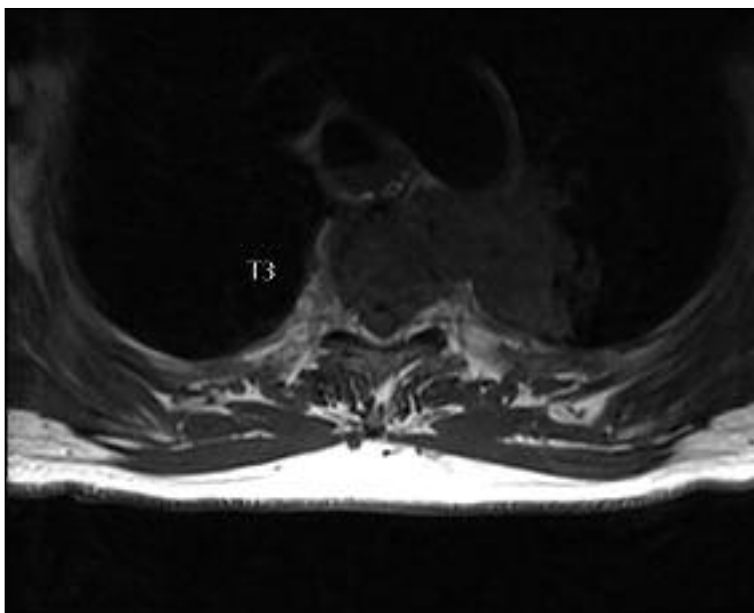
rebrih, prsnici, lobanji, proksimalnih delih nadlahtnic). Lahko pa se pojavijo tudi na neobičajnih mestih, kot so npr. falange prstov, predvsem pri raku pljuč in materničnega vratu. V začetni fazi praviloma ne delajo posebnih težav, kasneje se lahko pojavijo bolečina, hiperkalcemija ali celo kompresija hrbtenjače in patološki zlomi. Bolečina je lahko lokalizirana ali difuzna. Lokalizirana bolečina je pogostejša pri zasevkih v dolgih, cevastih kosteh, difuzna bolečina pa pri zasevkih v hrbtenici in medenici. Bolečina je praviloma močnejša ponoči in ob ležanju ne popusti. Za zdravljenje je še posebej trdovratna nevralgična bolečina, ki se pojavlja pri kostnih zasevkih, kjer so zajeti tudi živci oz. živčne korenine. Patološki zlomi zahtevajo takojšnje ukrepanje in so pogostejši pri bolnikih z rakom dojke, pljuč, ledvice ter ščitnice. Pri omenjenih bolnikih je pomembno že preventivno ukrepanje v smislu zgodnje prepoznavne zasevkov, pri katerih grozi nevarnost nastanka patološkega zloma. Pri bolniku s kostnimi zasevki moramo biti pozorni tudi na

možnost pojava hiperkalcemije, ki nastane zaradi povečane reabsorpcije kosti in sproščanja kalcija v zunajcelično tekočino. Neustrezno zdravljena hiperkalcemija je lahko smrtna, zato jo uvrščamo med urgentna stanja v onkologiji. Prvi ukrep pri bolniku s hiperkalcemijo je ustrezna hidracija, pri višjih vrednostih kalcija pa zdravljenje z bisfosfonati (6–9).

Poznamo triado laboratorijskih parametrov, ki nakazujejo razsoj boleznih v kosti (3):

- višje vrednosti laktat dehidrogenaze (LDH) v serumu ($> 8,34 \mu\text{kat/l}$),
- število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$ in
- prisotnost eritroblastov ter nezrelih granulocitov v razmazu periferne krvi, kar nakazuje anemijo.

Kostni zasevki lahko pomembno zvišajo vrednosti alkalne fosfataze (AF) ter povzročajo hiperkalcemijo. Diagnozo potrdimo s slikovnimi preiskavami, kot so RTG-slikanje prizadetega predela, scintigrafija skeleta, CT ter MRI. Osteolitične kostne spremembe zaznamo z RTG-sliko šele, ko je



Slika 2. Bolnik s pljučnim tumorjem, ki neposredno vrašča v vretence.

razgrajenih do 50 % kostnine, tako da negativna RTG-slika zasevka ne izključuje (10). Scintigrafija kosti je pogosto osnovna preiskava, ki pomaga pri diferencialni diagnozi med degenerativnimi spremembami (predvsem med spondilolitičnimi in osteoporotičnimi) in zasevki raka. Ima bistveno višjo občutljivost kot običajno RTG-slikanje, saj se pri tej preiskavi pokaže lokalna pregradnja kosti in tako so spremembe vidne že veliko prej. Izjema so bolniki s plazmocitomom. Omenjeni bolniki imajo pretežno osteoplastne zasevke, ki se na scintigrafiji skeleta slabo oziroma ne vidijo. CT je odličen za oceno velikosti kostne lezije in prizadetosti korteksa ter za opredelitev stabilnosti vretenc. MRI praviloma uporabljamo v primeru kompresije hrbtenjače. V zadnjem času se pogosto poslužujemo tudi pozitronske emisijske tomografije z računalniško tomografijo (PET-CT), predvsem pri bolnikih z rakom pljuč že v fazi zamejitve bolezni in tudi pri ostalih vrstah solidnih tumorjev ob sumu na razsoj bolezni (2, 3, 10).

Povprečno preživetje bolnikov z oddaljenimi zasevki je odvisno od vrste primarnega tumorja in obsežnosti ter lokalizacije oddaljenih zasevkov. Poročajo, da je mediano preživetje bolnikov s kostnimi zasevki raka pljuč približno šest mesecev, mediano preživetje bolnikov s kostnimi zasevki raka dojk, prostate ali ščitnice pa je lahko celo več let (1).

Z vse kompleksnejšim onkološkim zdravljenjem se je izboljšalo tako preživetje bolnikov s kostnimi zasevki kot tudi kakovost njihovega življenja (1, 11, 12).

ZDRAVLJENJE KOSTNIH ZASEVKOV

Pri zdravljenju bolnikov s kostnimi zasevki je izjemno pomemben večdisciplinarni pristop, kjer sodelujejo specialisti različnih strok. Terapija izbora je obsevanje, vendar zdravljenje pogosto vključuje še kirurgijo in sistemsko terapijo (1, 2, 9, 11).

Nadzor in terapija bolečine

Bolečina, ki nastopi pri večini bolnikov s kostnimi zasevki, zelo vpliva na kvaliteto bolnikovega življenja. V klinični praksi ugotavljamo, da ima velik delež bolnikov zaradi različnih vzrokov nezadostno ali neprimerno urejeno bolečino. Zdravniki pogosto napačno interpretirajo bolnikovo bolečino, zato so na voljo različna pomagala, kot so različne lestvice (npr. vizualna analogna skala (angl. *visual analog scale*, VAS)), s pomočjo katerih lahko bolnik izrazi stopnjo svoje bolečine. Pri analgetičnem zdravljenju se najpogosteje poslužujemo neopioidnih analgetikov: nesteroidnih anti-revmatikov (NSAR) ali paracetamola. V kolikor le-ti ne zadostujejo ali pa gre za močnejšo bolečino, uporabljamo tramadol, praviloma v kombinaciji z NSAR. Kasneje pa ob hujših bolečinah preidemo na opioide (morfin), praviloma v kombinaciji z NSAR. Odmerke morfinov lahko stopnjujemo glede na bolnikove potrebe in tako dosežemo optimalno znižanje oziroma odpravo bolečine. Zdravila največkrat dajemo po časovnem načrtu (angl. *by the clock*) in ne čakamo do ponovnega pojava bolečine (angl. *on demand*). S takšnim načinom dosežemo zelen učinek pri 70–76 % bolnikov. Optimalen čas, v katerem naj bi uredili protibolečinsko terapijo, je tudi pri najtrdovratnejši bolečini en teden (1, 13).

Radioterapija

Radioterapija je zelo učinkovita in najpogosteje uporabljena metoda zdravljenja kostnih zasevkov. Lahko jo uporabljamo kot samostojno metodo ali v kombinaciji z ostalimi metodami. Pri zdravljenju kostnih zasevkov predstavlja zlati standard. Cilji radioterapije so:

- zmanjšanje bolečine,
- preprečitev nastanka patološkega zloma,
- spodbujanje celjenja že nastalega patološkega zloma oz. ohranjanje funkcije in mobilnosti prizadete kosti ter
- izboljšanje kvalitete življenja.

Z obsevanjem zmanjšamo bolečino kar pri 80–90 % bolnikov, medtem ko bolečino popolno odpravimo pri približno 50 % bolnikov (1, 5, 9).

Za vrsto paliativnega zdravljenja z obsevanjem se odločamo individualno glede na bolnikove težave, obsežnost bolezni, pričakovano življenjsko dobo, pridružena obolenja, možne neželene učinke, predhodno zdravljenje in nenazadnje tudi bolnikove želje (5).

V zadnjih 25 letih je bilo izvedenih nekaj raziskav, ki so primerjale obsevanja z večjim številom odmerkov in obsevanje z enim odmerkom. Izkazalo se je, da je obsevanje z enim odmerkom 8 Gy (Gray), glede kontrole bolečine in časa odgovora na zdravljenje, primerljivo z daljšim režimom obsevanja oziroma z uporabo večjega števila odmerkov. Vendar pa so bolniki, ki so prejeli le en odmerek po 8 Gy, pogosteje potrebovali ponovno zdravljenje z obsevanjem (1).

V raziskavi, kjer so primerjali obsevanje z enim odmerkom 8 Gy in s šestimi odmerki po 4 Gy, so ugotovili podoben odgovor in preživetje bolnikov. Vendar avtorji opisujejo, da se je v skupini, ki je bila zdravljena z večjim številom odmerkov, pojavilo dvakrat manj patoloških zlomov (2 %) kot pri skupini, zdravljeni le z enkratnim odmerkom (4 %), ter da je skupina, zdravljena z enkratnim odmerkom, večkrat potrebovala ponovno zdravljenje z obsevanjem (1, 13).

Raziskovalci so primerjali tudi učinkovitost uporabe različnih enkratnih odmerkov obsevanja. V prvi raziskavi so primerjali obsevanje s 4 Gy in z 8 Gy (14). V drugi raziskavi pa so primerjali obsevanje s 4 Gy, 6 Gy in 8 Gy v enem odmerku (15). V obeh navedenih raziskavah je bilo obsevanje z 8 Gy uspešnejše od obsevanja z nižjim odmerkom (1, 14, 15).

Povzamemo lahko, da je pri večini bolnikov s kostnimi zasevki učinkovito in primerno zdravljenje z enim odmerkom 8 Gy. V klinični praksi onkologi še vedno pogosteje predpisujejo obsevanje z večjim šte-

vilom odmerkov, kljub številnim dokazom, da so enkratni odmerki obsevanja za paliativno zdravljenje bolečine kostnih zasevkov enako učinkoviti, cenovno ugodnejši in dostopnejši (1, 2, 5, 11, 16).

Temu najverjetneje botruje bojazen, da bi z enkratnim odmerkom lahko določeno populacijo bolnikov prikrajšali za morebitne koristi, ki jih prinaša obsevanje z večjim številom odmerkov. Obsevanje z večjim številom odmerkov je namreč še vedno smiselno uporabiti pri bolnikih z daljšo pričakovano življenjsko dobo, saj se je izkazalo, da tovrstno zdravljenje zagotavlja manj patoloških zlomov in manjšo potrebo po ponovnem obsevanju. Obsevanje z večjim številom odmerkov je priporočeno tudi pri bolnikih z nevropatsko bolečino, saj obsevanje z enkratnim odmerkom slabše kontrolira tovrstno bolečino (1, 5, 11, 16).

V zadnjem času se je v primeru solitarnih zasevkov v hrbtenjači uveljavila uporaba stereotaktične radioterapije, kjer gre za zelo natančno obsevanje z visoko dozo posameznega odmerka. Primerna je le za izbrane bolnike s solitarnim zasevkom in pri bolezni z ugodno napovedjo (1, 2, 7, 8).

Ob vse daljši življenjski dobi bolnikov se pri napredovanju bolezni pogosto poslužujemo ponovnega obsevanja kostnega zasevka. Poročajo, da v teh primerih že doza enega odmerka po 4 Gy v 74 % zagotovi pričakovani odgovor, ki ga definirajo naštetih cilji radioterapije, kar pri 31 % bolnikov pa popolnoma odpravi bolečino (2). Izkazalo se je celo, da je ponovno obsevanje lahko učinkovito pri bolnikih, ki na prvo zdravljenje z obsevanjem niso ustrezno odgovorili (2).

V kolikor imamo opravka s številnimi difuznimi zasevki po kosteh, se pri izbranih bolnikih odločimo za obsevanje polovice telesa ali za uporabo sistemskih radioizotopov. Obsevanje polovice telesa je učinkovito v 70–80 %, vendar se lahko ob tem predvsem pri obsevanju zgornjega dela telesa pojavijo neželeni učinki, kot sta slabost in bruhanje. Pomemben stranski pojav je tudi

mielotoksičnost, ki se lahko kaže kot pancitopenija. Nujna je ustrezna premedikacija s kortikosteroidi in antiemetiki. S sistemskimi radioizotopi (tehnecij-99, stroncij-89), ki oddajajo delce β s kratkim dometom (0,2–3 mm), lahko uspešno zdravimo bolnike z osteoblastnimi zasevki. Tudi tukaj za pomemben in resen zaplet zdravljenja velja mielotoksičnost. Pri dobro diferenciranem raku ščitnice zelo uspešno uporabljamo zdravljenje z jodom-131 (1, 2).

V Sloveniji od leta 2014 za zdravljenje solitarnih zasevkov v kosteh uporabljamo tudi radiofrekvenčno krioterapijo. Poseg opravljajo radiologi, ki sondo vstavijo v zasevek in področje zamrznejo.

Bisfosfonati in denosumab

V zadnjih letih postaja vse pomembnejše zdravljenje z bisfosfonati, ki delujejo na osteoklaste. Dokazali so namreč, da njihova uporaba zmanjša bolečine in število patoloških zlomov. Z uporabo novejših učinkovin imajo bolniki 30–50 % manj zapletov, povezanih s kostnimi spremembami, kar pomembno izboljša kvaliteto njihovega življenja (1, 2, 9, 17).

Bisfosfonati so na encim odporni analogi pirofosfata, ki je normalen sestavni del tkivnih tekočin. Nabirajo se v kostnini in kontrolirajo njeno resorpcijo. Z delovanjem na osteoklaste zavirajo resorpcijo kostnine. V matriksu tvorijo tesne komplekse s kalcijem in se počasi sproščajo. Glede na mehanizem delovanja lahko bisfosfonate razdelimo na dve skupini (12):

- bisfosfonati s preprosto zgradbo, ki so zelo podobni pirofosfatom (npr. etidronat), zbirajo se v samih osteoklastih in pospešujejo njihovo apoptozo ter
- potentni bisfosfonati, ki vsebujejo dušik (npr. alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat) in preprečujejo resorpcijo kostnine z vezavo površinskih beljakovin na membrano osteoklastov preko prenilacije, ki je potrebna za vezavo osteoklastov na kostnino.

Številne prospektivne raziskave so pokazale, da sočasnost zdravljenja z bisfosfonati in obsevanjem uspešno kontrolira bolečino, ki je nastala zaradi kostnih zasevkov. Bisfosfonati se pogosteje uporabljajo intravenosko (na tri tedne), saj se peroralne oblike slabše resorbirajo. Njihov najpogosteje opisan neželeni učinek je hipokalcemija, zato je potrebno skrbno spremljanje vrednosti kalcija v krvi in njegovo ustrezno nadomeščanje. Večmesečno zdravljenje s temi zdravili, zlasti z zoledronatom, lahko vodi do osteonekroze čeljusti, vendar je ta neželeni učinek redek. Incidenco teh zapletov je možno zmanjšati z ustrezno ustno higieno, medtem ko so posegi na čeljusti ali zobeh lahko njihovi sprožilni dejavniki. Mehanizem nastanka osteonekroze zaenkrat še ni znan (1, 9, 11, 12, 18).

V zadnjem času se je izkazalo za zelo uspešno tudi zdravljenje z Denosumabom, ki je humano monoklonsko protiteleso. Aplikiramo ga subkutano, hkrati pa je pomembno zdravljenje s kalcijem in z vitaminom D_3 . Poleg zdravljenja zasevkov je indicirano tudi pri hudi osteoporozni, kjer obstaja tveganje patoloških zlomov in celo pri zdravljenju trdovratne hiperkalcemije, saj uspešno znižuje vrednost kalcija v krvi (1, 2).

Kirurgija

Kirurško zdravljenje kostnih zasevkov se primarno izvaja predvsem v smislu preprečevanja in zdravljenja patoloških zlomov (slika 3). Kar v 90 % uspešno zmanjša bolečino in obnovi mobilnost bolnika ter posledično izboljša kvaliteto njegovega življenja (2). Tveganje za patološki zlom je odvisno od mnogih dejavnikov: velikosti, vrste lezije (osteoklastične, osteoblastične ali mešane) ter njene lokalizacije. Najpogostejši so zlomi stegenice – predstavljajo 65 % patoloških zlomov, ki potrebujejo kirurško oskrbo (1). Za osteolitični kostni zasevek v stegenici velja, da je potrebna preventivna stabilizacija, če gre za lezijo, večjo kot 2,5 cm, če je prizadetega več kot 50 % pre-

mera kostne skorje in v primeru, ko se zasevek nahaja na nesubtrohanterem področju (2). Za kirurgijo se odločimo na osnovi splošnega stanja bolnika in njegove pričakovane življenjske dobe, vrste malignoma ter njegove razširjenosti v kosti in druge organe. Posebno oskrbo potrebujejo tudi zasevki v vretencih, saj za bolnika pogosto predstavljajo hudo funkcionalno motnjo (slika 2). Približno 70 % vseh hrbteničnih zasevkov najdemo v prsni hrbtenici, 20 % v ledveni in 10 % v vratni ter križni hrbtenici (2). V primeru kompresije hrbtenjače zaradi zasevkov v vretencih je nujno takojšnje ukrepanje. Gre namreč za urgentno stanje, ki sicer ne ogroža bolnikovega življenja, vendar neustrezno ukrepanje vodi do nepopravljivih okvar živčevja in posledično ohromitev (plegijo) bolnika od prizadetelega segmenta navzdol. Prvi znak kompresije hrbtenjače je bolečina, ki jo pogosto spregledamo. Kasneje se pojavijo parestezije in nevrolški izpadi v smislu motenj sensorike, motorike ali sfinkterskih motenj. Nevrolškemu pregledu, kjer določimo tudi nivo kompresije, sledi takojšnja MRI-preiskava in predstavitev kirurgu za načrtovano dekompresijo. V vmesnem času mora bolnik mirovati in prejeti antiedemsko terapijo s kortikosteroidi. Kirurško zdravljenje



Slika 3. Osteolitična lezija na prehodu v sramnico desno z grozečim patološkim zlomom 84-letnega bolnika z rakom pljuč.

kompresije hrbtenjače je indicirano le v dveh primerih: če je utesnitev le na enem nivoju ali če je potrebna stabilizacija hrbtenice in hkrati pričakovana življenjska doba bolnika ni prekratka. Če nevrolški izpadi trajajo več kot 24 ur, je okvara hrbtenjače v večini primerov ireverzibilna. Kirurška intervencija je potrebna tudi v primeru prvega pojava rakave bolezni ali edinega mesta razsoja, saj je nujna histološka opredelitev oz. potrditev bolezni (1–3, 9).

Kirurško zdravljenje se torej priporoča pri bolnikih (1, 2, 4):

- s pričakovano življenjsko dobo vsaj šest tednov,
- s patološkim zlomom oz. hudimi neznoznimi bolečinami, ki ne minejo ob podpornem zdravljenju,
- s kompresijo hrbtenjače oz. progresivnimi nevrolškimi izpadi zaradi radiorezistentnega tumorja,
- s poslabšanjem nevrolškega stanja oz. z napredovalo lokalno rastjo tumorja med onkološkim zdravljenjem,
- s segmentno nestabilnostjo in hudimi bolečinami oziroma z grozečimi nevrolškimi okvarami in
- zaradi potrebe po dokončni histološki diagnozi.

Po preventivni stabilizaciji ali stabilizaciji že nastalega patološkega zloma je kasneje potrebno pooperativno obsevanje prizadetelega predela, ki izboljša lokalni nadzor bolezni in pomembno vpliva na preživetje bolnikov (1, 2).

Sistemska terapija

Pogosto je ob zgoraj naštetih metodah zdravljenja kostnih zasevkov potrebno še sistemsko zdravljenje s citostatiki, hormonskimi preparati ali z biološkimi zdravili. O vrsti sistemskega zdravljenja se odločamo na osnovi vrste malignoma, njegovih bioloških značilnosti in njegove razširjenosti ter splošnega stanja bolnika in njegovih sočasnih bolezni (19).

ZAKLJUČEK

Preživetje bolnikov z zasevki v kosteh je v prvi meri odvisno od vrste primarnega tumorja in lokalizacije ter razširjenosti zasevkov. Zdravljenje je namenjeno pred-

vsem izboljšanju kakovosti življenja bolnika v smislu lajšanja bolečin in obvladovanja zapletov. Terapija izbora je obsevanje prizadetih področij, pogosto pa je potrebna še kombinacija ostalih metod zdravljenja.

LITERATURA

- Hartsell WF, Yajnik S. Palliation of bone metastases. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1986–98.
- Chow E, Finkelstein JA, Sahgal A, et al. Metastatic cancer to the bone. In: DeVita V, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman and Rosenberg's cancer. Principles and practice of oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 2192–204.
- Hanc M, Ravnik J, Movrin I, et al. Prikaz bolnika z zasevkom v telesu vretenca L1 nejasnega izvora. *Onkologija*. 2013; 2: 149–52.
- Herkowitz HN, Garfin SR, Eismont FJ, et al. Rothman-Simeone the spine. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011: 1495–506.
- Fairchild A. Palliative radiotherapy for bone metastases from lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014; 5 (5): 845–57.
- Mitin T. Radiation therapy techniques in cancer treatment. UpToDate [internet]. c2014–2015 [citirano 2015 Jun 6]. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com/contents/radiation-therapy-techniques-in-cancer-treatment>
- Kachnic LA, DiBiase SJ. Radiation therapy for the management of painful bone metastases. UpToDate [internet]. c2013–2015 [citirano 2015 Jun 6]. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com/contents/radiation-therapy-for-the-management-of-painful-bone-metastases>
- Yu M, Hoffe SE. Overview of the epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management of adult patients with bone metastasis. UpToDate [internet]. c2014–2015 [citirano 2015 Jun 6]. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-epidemiology-clinical-presentation-diagnosis-and-management-of-adult-patients-with-bone-metastasis>
- Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79 (4): 965–76.
- Heindel W, Gubitza R, Vieth V, et al. Bildgebende Diagnostik von Knochenmetastasen. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111 (44): 741–7.
- Kunkler I. Bone metastases. In: Symonds P, Deehan C, Mills JA, eds. Walter and Miller's textbook of radiotherapy, radiation physics, therapy and oncology. 7th ed. UK: Churchill Livingstone; 2012. p. 459–61.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, et al. Drugs in bone disorders. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, eds. Rang and Dale's Pharmacology, 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012. p. 437–9.
- Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82 (5): 1730–7.
- Hoskin PJ, Price P, Easton D, et al. A prospective randomized trial of 4 Gy or 8 Gy single dose in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol*. 1992; 23 (2): 74–8.
- Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic I, et al. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 42: 161–7.
- Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, et al. International patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: evidence-based practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 75 (5): 1501–10.
- Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. *Br J Cancer*. 2008; 98 (11): 1736–40.
- Aapro M, Saad F, Costa L. Optimizing clinical benefits of bisphosphonates in cancer patients with bone metastases. *Oncologist*. 2010; 15 (11): 1147–58.
- Chong Seow Khoon M. Experimental models of bone metastasis: Opportunities for the study of cancer dormancy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015; 94: 141–50.

Jana Ferdin¹, Metka Lenassi²

Zunajcelični vezikli in njihov klinični potencial

Extracellular Vesicles and their Clinical Potential

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zunajcelični vezikli, eksosomi, mikrovezikli, biooznačevalci, izolacija, analiza, diagnostika

Zunajcelični vezikli so heterogena populacija membranskih veziklov s pomembno vlogo v medcelični komunikaciji, ki so iz celic v zunajcelični prostor sproščeni tako *in vivo* kot tudi *in vitro*. Izolirali so jih iz raznolikih bioloških vzorcev, kot so kri, bronhoalveolarni izpirek, sinovialna tekočina, urin, plodovnica, sperma, mleko, slina; ter iz kultur večine tipov sesalčjih celic. Glede na velikost in mesto nastanka v celici, zunajcelične vezikle ločimo na eksosome (30–100 nm), mikrovezikle (100–1.000 nm) in apoptotska telesca (1.000–5.000 nm). Njihova proteinska, nukleinska (miRNA) in lipidna sestava odseva sestavo celice izvora in je odvisna od trenutnega stanja celice. Posledično so zunajcelični vezikli postali pomemben vir novih biooznačevalcev za raznolika telesna stanja s pomembno diagnostično in prognostično vrednostjo, še posebno za bolezni osrednjega živčevja. Razi-skave potekajo tudi v smeri ciljanja zunajceličnih veziklov v diagnostične in terapevtske namene, pri čemer pa se znanstveniki srečujejo s številnimi preprekami. Ravno zaradi velikega kliničnega potenciala se je zanimanje za karakterizacijo, nastanek in vlogo zunajceličnih veziklov v zadnjih letih močno povečalo, pri čemer je prišlo tudi do pomembnega napredka pri razvoju metod za njihovo izolacijo in analizo. V tem preglednem članku bomo opisali vrste zunajceličnih veziklov, metode za njihovo izolacijo in analizo ter njihovo biološko vlogo in klinični potencial.

ABSTRACT

KEY WORDS: extracellular vesicles, exosomes, microvesicles, biomarkers, isolation, characterization, diagnostics

Extracellular vesicles are a heterogeneous population of membrane vesicles, released from cells both *in vivo* and *in vitro*, with an important role in intercellular communication. They have been isolated from a variety of biological samples such as blood, bronchoalveolar lavage, synovial fluid, urine, amniotic fluid, semen, milk, saliva; and from cell cultures of most mammalian cells. Based on their size and the site of formation in the cell, they are classified as exosomes (30–100 nm), microvesicles (100–1,000 nm) and apoptotic bodies (1,000–5,000 nm). Their protein, nucleic acid (miRNA) and lipid composition reflects the composition of the parental cell and depends on the current state of the cell. Consequently, the extracellular vesicles are an important source of novel biomarkers for diverse physiological

¹ Asist. dr. Jana Ferdin, univ. dipl. mikr., Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Doc. dr. Metka Lenassi, univ. dipl. mikr., Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; metka.lenassi@mf.uni-lj.si

conditions with important diagnostic and prognostic values, especially for disorders of the central nervous system. Researchers also investigate the potential use of extracellular vesicles as targets for diagnostic and therapeutic purposes, but many obstacles still have to be overcome. Due to their great clinical potential, the interest in extracellular vesicle characterization, formation and role increased importantly in recent years, fueling also development of new methods for their isolation and analysis. In the present review, we will describe the types of extracellular vesicles, methods for their isolation and analysis, their biological role and clinical potential.

UVOD

Medcelično sporazumevanje pri večceličnih organizmih poteka bodisi z izmenjavo informacij z izločanjem topnih molekul, z neposredno interakcijo s celičnimi receptorji ali z neposrednim medceličnim stikom. Pred približno 30 leti je bila pri evkariontih prvič predlagana nova oblika medcelične komunikacije, ki vključuje vezikle, sproščene iz celic preko zlitja multivezikularnih teles s plazemsko membrano (1–7). Do nedavnega so sproščanje zunajceličnih veziklov obravnavali kot ostanke membran, ki nimajo posebne biološke vrednosti. Danes pa je jasno, da vse preučevane celice v svoj zunajcelični prostor regulirano sproščajo membranske vezikle. Njihova proteinska, nukleinska in lipidna sestava odseva sestavo celice izvora in je odvisna od trenutnega stanja celice (npr. ali je transformirana, diferencirana, stimulirana ali pod stresom), zato se je zanimanje za karakterizacijo, nastanek in vlogo zunajceličnih veziklov v zadnjih letih močno povečalo.

Vloge zunajceličnih veziklov v medcelični komunikaciji so zelo raznolike, saj vezikli prenašajo raznovrstne signalne molekule, kot so lipidi, proteini ter številne nekodirajoče (miRNA) in kodirajoče RNA (mRNA) (6, 8, 9). Vezikli lahko vplivajo na delovanje tarčnih celic v neposredni bližini ali na bolj oddaljenih mestih. Njihovo vlogo so že preučevali v raznovrstnih bioloških procesih pri človeku, kot so npr. vzdrževanje homeostaze, delovanje imunskega odziva ter razvoj in napredovanje

patoloških stanj (npr. rak, mikrobne okužbe in nevrodegenerativne bolezni) (10–17). Njihovo vpletenost v biološke procese podpira tudi dejstvo, da so zunajcelične vezikle izolirali iz raznolikih bioloških vzorcev, kot so kri, bronhoalveolarni izpirek, sinovialna tekočina, urin, plodovnica, sperma, mleko, slina itd.; ter iz kultur večine tipov sesalčnih celic, vključno iz izvornih celic, primarnih celic imunskega in živčnega sistema ter številnih celičnih linij raka (18–25).

Kri je izredno bogata z zunajceličnimi vezikli, ki predstavljajo lahko dostopen vir novih bioznačevalcev za raznolika telesna stanja s pomembno diagnostično in prognozično vrednostjo. Zunajcelični vezikli v krvi so še posebno koristni kot potencialni bioznačevalci trenutnega stanja osrednjega živčevja, saj je njihova analiza v krvi manj invaziven pristop v primerjavi s tradicionalnimi diagnostičnimi metodami. Kot možne bioznačevalce se najpogosteje analizira proteine ali miRNA, ki se z vezikli izločijo glede na specifično stanje celice izvora, lahko pa se specifično stanje celice odraža tudi v količini izločenih veziklov. Raziskave potekajo tudi v smeri koriščenja zunajceličnih veziklov za diagnostične in terapevtske namene, pri čemer se znanstveniki srečujejo s številnimi preprekami (24). Tudi naš laboratorij na Inštitutu za biokemijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani preučuje vlogo zunajceličnih veziklov, sproščenih ob infekciji z virusom HIV-1, pri razvoju nevrodegenerativnih boleznih zdravljenih oseb in njihovo potencialno vlogo bioznačevalcev.

V tem preglednem članku bomo opisali vrste zunajceličnih veziklov, njihovo vlogo v bioloških procesih in njihovo potencialno uporabo v diagnostiki, prognostiki in terapiji.

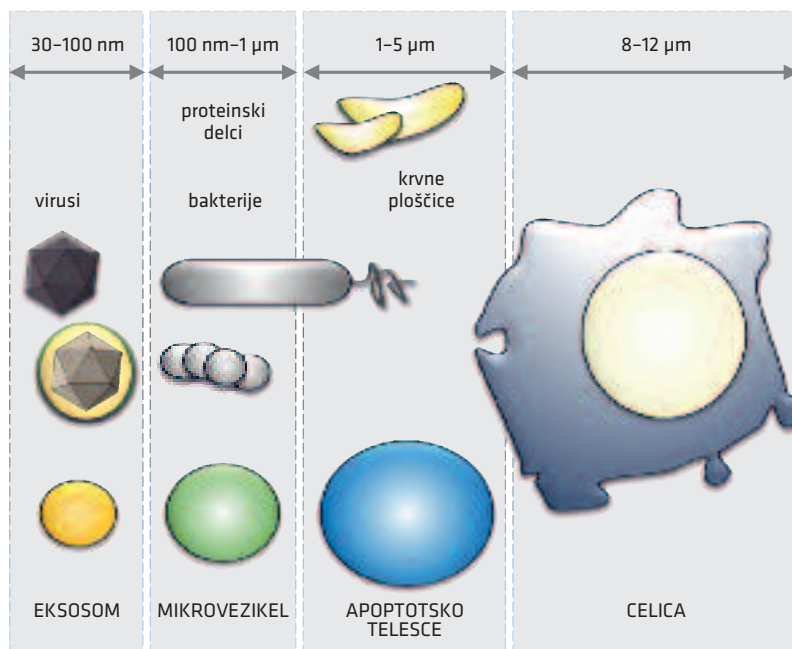
VRSTE ZUNAJCELIČNIH VEZIKLOV

Zunajcelični vezikli so heterogena populacija membranskih veziklov, ki so iz celic v zunajcelični prostor sproščeni tako *in vivo* kot tudi *in vitro*. So sferični delci različnih velikosti, obkroženi z membrano iz fosfolipidnega dvosloja. Sestava zunajceličnih veziklov odseva lastnosti celice izvora, zato nam karakterizacija veziklov lahko poda informacije o spremembah procesov v celici oz. v telesu. Zunajcelične vezikle razdelimo v več podskupin, ki se med seboj razlikujejo po nastanku, velikosti, celičnem izvoru, proteinski sestavi, vsebnosti RNA (mRNA, miRNA) in biološki vlogi. Njihovo poimenovanje je nekoč temeljilo na podla-

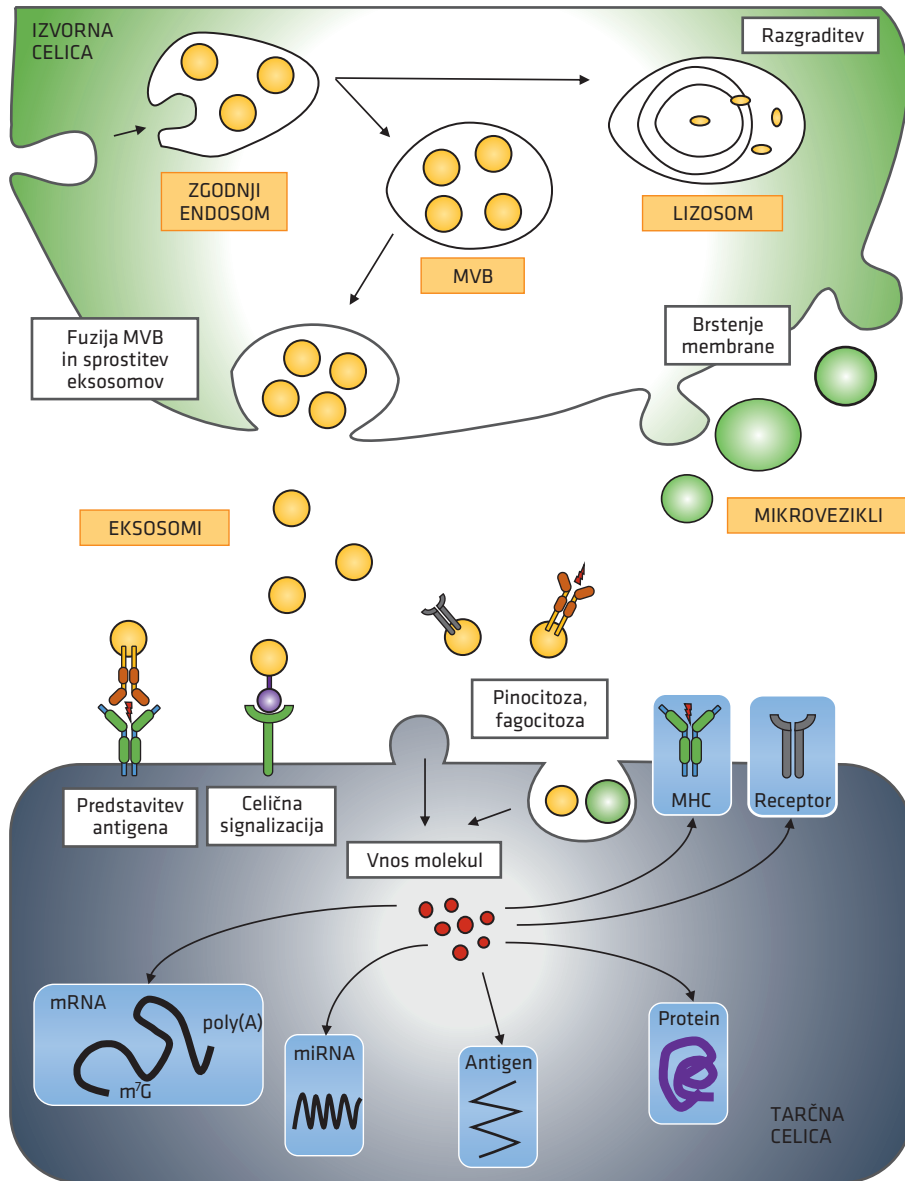
gi predvidene vloge (npr. tolerosomi) ali celičnega izvora (npr. prostasomi, prominosomi), kar je koristilo predvsem raziskovalcem na specifičnem področju, v splošnem pa je povzročilo nejasnosti. Trenutno je sprejeto poimenovanje glede na velikost in mesto nastanka veziklov v celici. Zunajcelične vezikle tako ločimo na tri podskupine, ki jih prikazuje slika 1 (26, 27):

- eksosomi (EKSO), vezikli endocitotskega izvora s premerom 30–100 nm,
- mikrovezikli (MV), vezikli premera 100–1.000 nm, ki nastanejo z brstjenjem plazemske membrane, in
- apoptotska telesca (AP), vezikli premera 1.000–5.000 nm, ki so sproščeni tekom programirane celične smrti.

Kljub številnim razlikam se posamezne lastnosti med skupinami veziklov tudi prekrivajo, zato je za vsako populacijo veziklov težko jasno določiti njihovo vlogo (28–33) (slika 2).



Slika 1. Velikostna razporeditev glavnih skupin zunajceličnih veziklov v primerjavi z mikrobi in s celičnimi delci (prirejeno po (34)).



Slika 2. Nastanek zunajceličnih veziklov in njihova interakcija s tarčno celico (prirejeno po (28)). MVB - multivezikularna telesa (angl. *multivesicular body*), MHC - poglobilni histokompatibilnostni kompleks (angl. *major histocompatibility complex*).

Eksosomi

Eksosomi so med zunajceličnimi vezikli trenutno najbolj proučevani. Prvič jih je kot izločke celice z encimsko aktivnostjo opisal Trams s sodelavci (35). Kasneje

sta njihovo sproščanje iz podganjih retikulocitov opisala Harding in Stahl, študije elektronske mikroskopije pa so potrdile eksocitozo teles velikosti približno 50 nm (6, 7).

Morfologija

Velikost eksosomov variira med 30 in 100 nm, kar se prekriva z velikostjo mnogih virusov (npr. HIV) (slika 1), njihova gostota pa je 1,13–1,19 g/ml (33, 36, 37). Pod elektronskim mikroskopom imajo eksosomi značilno čaši podobno obliko (11, 38).

Biogeneza

Izločanje eksosomov iz celice lahko poteka konstitutivno ali pa je sproženo z nekim biotskim (npr. okužba) ali abiotskim (npr. temperatura) zunanjim dejavnikom. Eksosomi se sproščajo tako v normalnih kot tudi v patoloških pogojih, vendar se le-ti razlikujejo v molekularni sestavi (11). Z elektronsko mikroskopijo so pokazali, da nastanejo znotrajcelično z brstenjem membrane v notranjost poznih endosomov, ki dozoriijo v multivezikularna telesca (angl. *multivesicular body*, MVB). MVB se nato lahko zlijeje s plazemsko membrano ter sprostitjo nastale eksosome v medcelični prostor ali pa se zlijeje z lizosomi, kjer sledi njihova razgradnja (6, 39). Nastanek eksosomov v MVB poteka tako, da je usmerjenost membranskih proteinov v eksosomih podobna usmerjenosti proteinov v plazemski membrani. Količina in molekularna sestava sproščenih eksosomov sta odvisni od stanja celice izvora (33).

Sestava

Eksosomi so vezikli obdani s fosfolipidnim dvoslojem. Njihova membrana je obogatena s holesterolom, ceramidom in sfingomielinom ter s fosfatidilserinom in sladkorji na zunanji strani dvosloja (11, 33). Na membrani in v lumnu vezikla se prenašajo številni proteini, značilni za eksosome, zato so pogosto uporabljeni kot njihovi označevalci, čeprav niso vsi prisotni vedno oziroma v enakih količinah. Eksosomi zaradi njihovega endosomalnega izvora običajno vsebujejo proteine, vpletene v membranski transport in fuzijo (GTPaze, Annexin, Flotillin, LAMP1, Rab5b), tetraspanine (CD9, CD63,

CD81, CD82), stresne proteine (Hsc70, Hsp90), proteine, vpletene v biogenezo MVB (Alix, TSG101), kot tudi lipide ter fosfolipaze (33). Med njimi so za karakterizacijo eksosomov največkrat uporabljeni: tetraspanini (CD9, CD63, CD81), TSG101, Alix in Rab5b (28, 33). Poleg proteinov se v eksosomih prenašajo tudi raznolike molekule RNA, kot so mRNA in miRNA (28).

Patofiziologija

Molekularna sestava vpliva tudi na vlogo eksosomov, saj jih ravno specifične molekule usmerjajo do pravih tarčnih celic in jim omogočijo prenos signala z interakcijo receptor-ligand ali s prenosom določenih molekul med eksosomom in tarčno celico (npr. onkogeni receptorji, HIV virusni proteini, miRNA, druge ne-kodirajoče RNA in celo mRNA), s čimer posledično vplivajo na metabolizem tarčnih celic (8, 12, 28, 34, 40–43). Sestava eksosomov nakazuje tudi na tip celic, ki aktivno izloča to vrsto veziklov (44). Mehanizmi, preko katerih eksosomi lahko vplivajo na celice, so sledeči (45):

- neposredni kontakt med površinskimi molekulami vezikla in celico,
- endocitoza vezikla ali
- fuzija vezikla s celično membrano.

Njihova dejanska usoda po vezavi s površino tarčnih celic ni popolnoma znana, vendar številne študije podpirajo zlitje eksosomov z membrano tarčnih celic in sprostitve vsebine v citosol. Eksosomom je bila sprva med zorenjem in diferenciacijo celic pripisana vloga izločanja odvečnih proteinov iz celic, kasneje pa je bilo ugotovljeno, da imajo vlogo kot antigen predstavitveni vezikli, ki stimulirajo imunski odziv, usmerjen proti infektivnim agensom ali tumorjem, oz. omogočijo toleranco le-tega (5, 8, 25, 46–48) (pregled v 11, 34, 36). Tumorske celice tako kot druge celice v okolico izločajo zunajcelične vezikle, s čimer pripomorejo k angiogenezi, širjenju rakavih celic in nastanku metastaz (43, 49, 50). Sproščeni

vezikli lahko prenašajo tudi imunosupresivne molekule, ki inaktivirajo limfocite T ali naravne celice ubijalke, oziroma spodbudijo diferenciacijo regulatornih limfocitov T ali mieloidnih celic, da le-te zavrejo imunski odziv (51–54). Eksosomi lahko tudi preprečujejo kopičenje amiloid- β peptidov v možganih in s tem vzdržujejo nemoteno aktivnost nevronske sinaps (55, 56). Vse to kaže na obširno fiziološko vlogo in vse bolj uveljavljeno vlogo pri patoloških stanjih, kot so rak, okužbe, nevrodegenerativne bolezni in splošno uravnavanje imunskega odziva (11, 15–17, 20, 36, 55, 56).

Izvor

Eksosome so izolirali iz kultur različnih celičnih linij (imunske celice, kot so npr. dendritične celice, limfociti T, limfociti B, makrofagi; hematopoetske celice, celične linije raka); iz primarnih celic; z virusom okuženih celic; kot tudi iz številnih telesnih tekočin: plazma oz. serum, bronhoalveolarni izpirek, plevralni izliv, tumorski izcedki, sinovialna tekočina, urin, plodovnica, sperma, slina, mleko, itd. (18–23, 33, 57–68). Poleg naštetega so jih izolirali tudi iz tkiv (npr. priželjc in maščobno tkivo) (69, 70).

Mikrovezikli

Njihov obstoj sta leta 1946 prvič opisala Chargaff in West, ko sta opazila usedlino v plazmi z odstranjenimi trombociti (71). Peter Wolf jih je opisal kot »trombocitni prah«, frakcija obogatena z lipidnimi delci, ki jo je pridobil po ultracentrifugiranju sveže plazme (72). Trenutne raziskave na mikroveziklih se osredotočajo predvsem na najmanjše med njimi.

Morfologija

So vezikli velikosti 100–1.000 nm (v plazmi navadno 100–400 nm) (slika 1), ki jih obkroža fosfolipidni dvosloj (34). Njihova velikost je primerljiva z velikostjo bakterij in netopnih imunskih kompleksov (34).

Biogeneza

Nastanejo z brstenjem plazemske membrane navzven, tako da se mikrovezikli sproščajo neposredno v zunajcelični prostor (28, 73). Stopnja enakomerne sproščanja mikroveziklov iz celic je običajno precej nizka, izjema so le tumorske celice (74). Regulirano sproščanje veziklov je inducirano ob aktivaciji površinskih receptorjev celic ali s povišanjem koncentracije znotrajceličnega kalcija (34).

Sestava

Membranske lastnosti mikroveziklov so podobne značilnostim plazemske membrane, brstenje membrane pa povzroči še translokacijo fosfatidilserina na zunanjo stran membrane (11, 75, 76). Nekatere študije so pokazale, da je izpostavljen fosfatidilserin prisoten le pri nekaterih populacijah mikroveziklov (77–79). V primerjavi z eksosomi je pri mikroveziklih identificiranih veliko manj značilnih proteinov, nekateri izmed njih so: ligand CD40; ARF6, ki ima vlogo pri transportu veziklov; ter številni integrini in selektini (11, 28, 73, 80). Molekulska sestava mikroveziklov prav tako odraža trenutno stanje celice izvora, za funkcijo pa so pomembni predvsem membranski ali citosolni proteini ter mRNA in miRNA (28, 73).

Patofiziologija

Mikrovezikli lahko pospešujejo strjevanje krvi, predstavljajo način izločanja interleukina IL-1b iz celic akutne monocitne levkemije, prispevajo k patogenezi revmatoidnega artritisa, vplivajo na invazivnost nekaterih oblik tumorjev, povzročajo onkogeno transformacijo celic ter so pomembni pri komunikaciji med fetusom in materjo (81–86).

Izvor

Največkrat so omenjeni kot produkt trombocitov, rdečih krvnih celic in endotelijskih celic (34).

Apoptotska telesca

Izraz apoptotsko telo je prvi uporabil Kerr leta 1972, kasneje pa Robert Horvitz, ko je sledil razvoju celic nematode *Caenorhabditis elegans*. So najmanj preučevana skupina zunajceličnih veziklov (34, 87).

Morfologija

Apoptotska telesca so membranski vezikli, izvrženi iz celic, ki vstopajo v proces programirane celične smrti oz. apoptoze. Med opisanimi zunajceličnimi vezikli predstavljajo največjo populacijo, saj njihova velikost znaša 1.000–5.000 nm in je primerljiva velikosti trombocitov (slika 1) (88, 89).

Biogeneza

Za razliko od eksosomov in mikroveziklov se apoptotska telesca oblikujejo in sproščajo iz plazemske membrane celic, ki vstopajo v apoptozo (90). Celice v tem stanju spremenijo normalno asimetrično porazdelitev fosfolipidov na plazemski membrani, celični ligandi so s tem izpostavljeni na površini vezikla, proces fagocitoze pa je tako sprožen še preden pride do lize celice (91).

Sestava

Kot pri ostalih zunajceličnih veziklih je tudi pri apoptotskih telescih na zunanji površini lipidnega dvosloja prisoten fosfatidilserin (41, 77, 92). Značilna je tudi oksidacija površinskih molekul plazemske membrane, ki postanejo mesto vezave za trombospondin in C3b (90). Tako spremenjene membrane med normalnim celičnim delovanjem prepoznajo makrofagi, ki apoptotska telesca odstranijo s fagocitozo (93, 94). Omenjene molekule pogosto uporabljajo tudi kot označevalce za prisotnost apoptotskih telesc (90). Od drugih veziklov se apoptotska telesca razlikujejo še po tovoru, saj lahko poleg proteinov vsebujejo tudi organelne, fragmente DNA, ribosomalno RNA (18S in 28S rRNA) in histone (28, 89, 95, 96). Glede na raziskave je polnjenje apoptotskih telesc reguliran proces (97).

Patofiziologija

Tvorjenje apoptotskih telesc je mehanizem, ki preprečuje sprostitve potencialno toksičnih ali imunogenih vsebin iz propadajočih celic. S tem sta preprečena vnetni odziv in avtoimunska reakcija ter posledično uničenje okoliškega tkiva. Manjše vloge so tudi horizontalni prenos onkogenov, DNA ter predstavitev epitopov celicam T po prevzemu s fagociti (98–100).

Izvor

Apoptotskih telesc večinoma ne izolirajo, njihovo funkcijo pa preučujejo s spremljanjem ko-kulture dveh celičnih populacij (34).

IZOLACIJA ZUNAJCELIČNIH VEZIKLOV

Kljub nekaterim očitnim razlikam med vezikli so si le-ti podobni v številnih fizikalnih in biokemijskih lastnostih, zato je ločevanje podskupin pogosto precej zahtevno (34). Za izolacijo zunajceličnih veziklov iz telesnih tekočin ali laboratorijskih kultur celičnih linij raziskovalci uporabljajo različne strategije in tehnike (24). V tem pregledu se bomo osredotočili predvsem na izolacijo eksosomov in manjših mikroveziklov, saj so ti med zunajceličnimi vezikli najpogostejše preučevani.

Ultracentrifugiranje

V večini do danes objavljenih študijah veziklov iz bioloških tekočin ali celičnih kultur je za koncentriranje in delno čiščenje le-teh uporabljeno diferencialno centrifugiranje z ali brez filtriranja. S tem postopkom izoliramo heterogeno populacijo veziklov podobnih velikosti in primerljive gostote. Običajno ga sestavlja centrifugiranje pri nizkih obratih ($2.000 \times g$) za odstranitev celic in celičnega debrija, pri večjih obratih (10.000 – $20.000 \times g$) za odstranitev delcev, kot so celični organeli in večji mikrovezikli, ter pri visokih obratih (100.000 – $120.000 \times g$) za usedanje manjših veziklov, kot so eksosomi

in manjši mikrovezikli (37). Sedimentacija veziklov ni odvisna le od njihove velikosti, temveč tudi od njihove gostote, vsebine in razdalje, ki jo morajo prepotovati. Za odstranitev nečistoč, ki se usedejo skupaj z vezikli, se najpogosteje uporablja ločevanje na gradientih saharoze ali iodiksana, ki razvrstita delce na osnovi njihove gostote (24). Razvrščanje veziklov v gradientu ni odvisno le od hitrosti vrtiljav (sila g), temveč tudi od tipa rotorja (nihajoči ali s fiksnim kotom), učinkovitosti usedanja (faktor rotorja k), viskoznosti vzorca in lastnosti gradienta (24). Nekatere raziskave kažejo, da lahko ultracentrifugiranje povzroči poškodbe virusnih delcev, medtem ko vpliv na ne-virusne delce ni znan, lahko pa ti agregirajo (24).

Mikrofiltriranje

Zunajcelične vezikle lahko ločimo po velikosti glede na njihovo sposobnost prehajanja preko fizične ovire, kot so npr. filtri z različno velikimi porami (ali kolone). S tem postopkom izoliramo heterogeno populacijo veziklov, ki so manjši od velikosti por. Z mikrofiltriranjem se populacije zunajceličnih veziklov ne obogati, razen v primeru uporabe filtrov za koncentriranje vzorca. Posledica filtriranja preko por je lahko poškodba in razbitje večjih veziklov, zato je priporočljiva uporaba čim manjše sile filtriranja (24). Ta metoda izolacije se pogosto uporablja v kombinaciji z ultracentrifugiranjem in drugimi tehnikami.

Imunoafinitetna izolacija

S to metodo se za izolacijo izrablja prisotnost specifičnih proteinov na površini zunajceličnih veziklov (CD63, CD81, CD82, CD9, Rab5b, posamično ali v kombinacijah) in protitelesa proti njim. Protitelesa za negativno ali pozitivno selekcijo so na magnetne kroglice, kromatografske matrice ali plošče vezana kovalentno ali visoko-afinitetno, kar omogoča fizično ločevanje s centrifugiranjem pri nizkih obratih ali z magnetom (37, 101). S tem pristopom se omejimo

na izolacijo le specifične subpopulacije določenega tipa zunajceličnih veziklov, kar je lahko zaželeno, lahko pa pri tem nevede zanemarimo obstoječo heterogenost. Način selekcije vpliva tudi na manjši izkupiček v primerjavi z zgoraj omenjenimi metodami (24). Omenjeni princip izolacije s pomočjo protiteles proti CD63, CD81 ali CD9 izkorišča tudi komercialno dostopen produkt *ExoTESTTM* (HansaBioMed Ltd.) (33).

Sedimentacija s polimeri

Za obogatitev zunajceličnih veziklov lahko biološke tekočine preko noči inkubiramo s polimeri, nato pa vezikle usedemo že s centrifugiranjem pri nižjih obratih. Ta metoda je tehnično in časovno nezahtevna, vendar je izolirana populacija veziklov izredno heterogena, vprašljiva pa je tudi njihova čistost in funkcionalnost (24, 102). Pogosto se uporablja za analizo miRNA, prisotne v veziklih iz bioloških vzorcev, vendar je pri tem potrebna kritična analiza dobljenih rezultatov (24). Omenjeni princip uporabljajo tudi komercialni seti *ExoQuickTM* (System Biosciences) (33).

Mikrofluidne naprave

Mikrofluidne naprave omogočajo izolacijo zelene populacije zunajceličnih veziklov iz manjše količine biološko kompleksnega vzorca (približno 400 μ l), ki se pretaka po kanalčkih z različno obdelano površino in posledično različnimi principi izolacije (prisotnost določenih proteinov, velikost, gostota, površinski naboj). Prednost tega pristopa je velika površina, na kateri poteka izolacija veziklov, poraba majhnih količin reagentov, čistost izolata in relativno krajši čas izolacije (103). Mikrofluidne naprave delimo na tri skupine – izolacija zunajceličnih veziklov (104):

- z imunoafinitetnim pristopom,
- s pomočjo sipanja ali filtracije v električnem polju in
- preko lovljenja s pomočjo raznoliko strukturiranih mikrostebov.

Nobena od teh metod ni popolna. Imunofinitetno ločevanje je visoko specifično in kratkotrajno (približno 1,5 ure), vendar s to metodo zanemarimo preostali del populacije veziklov, ki na svoji površini nima specifičnih receptorjev, katere prepoznajo izbrana protitelesa (103). Pri filtraciji v električnem polju ni potrebna predhodna obdelava vzorca, kar omogoča direktno analizo vzorca krvi, vendar problem predstavlja nizka stopnja obogatitve veziklov ter njihove poškodbe zaradi strižnih sil. Lovljenje s pomočjo mikrostebrov naj bi vodilo do izolatov velike čistosti, vendar je postopek relativno zamuden (traja več kot en dan) (103). Mikrofluidne naprave kljub napredku še niso v splošni uporabi, so pa že bile uporabljene za obogatitev zunajceličnih veziklov iz plazme in celičnega medija (101, 105).

Način izolacije veziklov je odvisen tudi od narave vzorca (celični medij, plazma, slina, urin, likvor). V večini študij so vezikli iz vzorcev izolirani z ultracentrifugiranjem, ki zaenkrat še vedno predstavlja »zlati standard« (106). Navadno je ultracentrifugiranje povezano še z ločevanjem na saharoznem gradientu ali s čiščenjem preko saharozne raztopine (37). Za viskozne vzorce, kot sta kri in slina, je priporočeno predhodno redčenje s fosfatnim pufrom. Za razredčene vzorce, kot je urin, je priporočeno koncentriranje vzorca na nanomembranah (24). Na kvaliteto izoliranih veziklov močno vpliva tudi pravilno zbiranje bioloških vzorcev. Pri krvi je pomembna izbira plazme (priporočeno) ali seruma, tipa anti-koagulanta (heparin, EDTA, NaF/KOx ali natrijev citrat), načina in mesta odvzema ter igle. Pomembni so tudi čas odvzema in procesiranja krvi, prisotnost hemolize, ter čim boljša odstranitev trombocitov. Postopek odvzema in procesiranja vzorcev mora biti za vse med seboj primerjane vzorce enak (24).

Izbira strategije je odvisna tudi od tipa študije in želene stopnje čistosti, homogenosti in funkcionalnosti izoliranih veziklov. Možne nečistoče v izolatih zunajceličnih

veziklov so lahko neželene populacije veziklov, prisotnost lipoproteinov, mikrobov, kromatina in proteinskih agregatov. Biološki sistemi vsebujejo raznolike populacije zunajceličnih veziklov. Kljub trudu, da bi jih osamili in izolirali kot posamične populacije, je to skoraj nemogoče. Lipoproteinski delci, kot je HDL, se kljub manjši velikosti (10 nm) izolirajo skupaj z zunajceličnimi vezikli, saj njihova gostota sovпада z gostoto eksosomov (1,13–1,19 g/ml). Ločevanje med najmanjšimi zunajceličnimi vezikli in HDL je možno le z usedanjem pri $100.000 \times g$ (eksosomi) in $300.000 \times g$ (HDL). Velikost zunajceličnih veziklov se lahko prekriva tudi z velikostjo številnih mikrobov, kot so virusi in bakterije. V primeru virusov se le-te loči od veziklov z uporabo gradienta iz izoosmotske raztopine iodiksana. Poleg tega se iz nekrotičnih celic lahko sproščajo membranski delci, organeli in makromolekule, kot je DNA. DNA se lahko sama ali skupaj s kromatinskimi proteini veže na zunajcelične vezikle in ustvari agregate s spremenjeno gostoto, ki sedimentirajo pri nižjih obratih in s tem povzročijo količinsko izgubo pri izolaciji tarčnih veziklov. Zato je priporočljiva odstranitev genomske DNA z DNazami ali s kolonami. Biofizikalne lastnosti proteinskih agregatov prav tako sovpadajo z lastnostmi zunajceličnih veziklov. Imunski kompleksi, ki so pogosto nečistoče v izolatih veziklov iz bioloških tekočin, se usedajo skupaj z večjimi vezikli pri manjši hitrosti, ločevanje od veziklov pa je možno le z ultracentrifugiranjem na gradientih (24).

ANALIZA ZUNAJCELIČNIH VEZIKLOV

Za analizo zunajceličnih veziklov so razvili in prilagodili različne optične (npr. optično in fluorescentno mikroskopiranje, pretočna citometrija, optično sledenje posameznemu delcu in ostale) in ne-optične (npr. elektronska mikroskopija, mikroskopija na atomsko silo, pretočna citometrija na osnovi impedance in ostale) metode, pri čemer je

največji izziv predstavljala njihova majhnost (107). Za določanje številnih značilnosti veziklov, kot so velikost, število, vsebnost RNA, proteinov in lipidov, se uporabljajo različne tehnike. Nekatere izmed njih smo v nadaljevanju natančneje opisali vključno z njihovimi prednostmi in s pomanjkljivostmi. Za uporabo teh metod v diagnostiki bolezni ter njeni prognozi bo potrebno premagati njihove pomanjkljivosti, kar bo omogočilo tudi standardizacijo analize zunajceličnih veziklov.

Določanje morfologije in velikosti veziklov

Elektronska mikroskopija

Za neposreden dokaz prisotnosti vezikularnih struktur ter za analizo njihove morfologije, velikosti in prisotnosti specifičnih markerjev se pogosto uporablja transmissijska elektronska mikroskopija (TEM) ali vrstična elektronska mikroskopija (angl. *scanning electron microscopy*, SEM) z mejo ločljivosti približno 1 nm (8). Pri obeh metodah je potrebno predhodno označevanje veziklov s težkimi kovinami (osmijev tetroksid ali uranil acetat), saj s tem povečamo kontrast slike, posnete po izpostavitvi preparata snopu elektronov. TEM se pogosto uporablja v kombinaciji z zlatimi delci, ki so vezani na protitelesa proti proteinom, značilnim za zunajcelične vezikle. Prednosti metode so predvsem majhna poraba vzorca ter detekcija nečistoč, kot so proteinski agregati in delci membrane (107). Ob tem se moramo zavedati, da predpriprava vzorca (fiksacija in označevanje s težkimi kovinami) lahko vpliva na morfologijo veziklov, da so preučevani vzorci dehidrirani ter da imajo lahko posamezne skupine veziklov različno sposobnost vezave na površino mreže (107).

Mikroskopija na atomsko silo

Z mikroskopijo na atomsko silo (angl. *atomic force microscopy*, AFM) lahko analiziramo topografijo površine veziklov na atom natančno v vertikalni osi in na nanometer

natančno v horizontalni osi (107). Čeprav podobno sliko 3D-površine pridobimo tudi s SEM, pa je princip detekcije različen, saj površino pri AFM namreč obsevamo z laserskim žarkom. Prednost metode AFM v primerjavi s SEM je, da zanjo ni potrebna kemična predpriprava vzorcev, saj biološki vzorec vežemo neposredno na negativno nabito površino, kot je na primer steklo, kar zmanjša možnost nastanka morfoloških sprememb. Biološke vzorce lahko analiziramo v različnih pogojih, na primer pri sobni temperaturi in celo v tekočem okolju. Sicer pa je metoda AFM v primerjavi s SEM počasnejša, z njo ni možno določiti sestavo preučevanega materiala, pri neustrezni uporabi ali zaradi narave vzorca pa se lahko tvorijo tudi artefakti (107, 108).

Določanje koncentracije veziklov

Optično sledenje posameznemu delcu

Najpogosteje uporabljeno orodje za določanje koncentracije in velikosti delcev v vzorcu je trenutno optično sledenje posameznemu delcu (angl. *optical single particle tracking*) z metodo *NanoSight* (Nanoparticle Tracking Analysis (NTA); NanoSight Ltd., Wiltshire, UK). Metoda na podlagi lomljenja svetlobe laserskega žarka in Brownovega gibanja delcev, zabeleženega s CCD (angl. *charge-coupled device*) kamero, z razpon delcev 50–1000 nm. Metoda je relativno enostavna za uporabo in omogoča hkratno merjenje tako velikosti kot tudi koncentracije delcev v vzorcu, kar zmanjša količino porabljenega vzorca in reagentov. Slabosti metode so nujne optimizacije nastavitve pred vsako meritvijo, ki so močno odvisne od človeškega faktorja, ter nesposobnost ločevanja med proteinskimi agregati (ali celo mehurčki) in vezikli s podobnim Brownovim gibanjem (24). Poleg tega morajo biti vezikli v vzorcu po velikosti relativno homogeni, saj večji vezikli hitro motijo detekcijo majhnih. Omenjene slabosti vplivajo predvsem na odstopanja pri izmerjenih koncentracijah delcev kot tudi

pri določanju velikosti preučevanih veziklov. Kljub temu da se s to metodo ne določa biokemijske sestave ali celičnega izvora veziklov, je možna analiza tudi s fluorescenco označenih veziklov (24).

Dinamično sipanje svetlobe

Podoben princip delovanja kot NTA ima tudi metoda dinamičnega sipanja svetlobe (angl. *dynamic light scattering*, DLS), ki na osnovi zaznavanja razpršenosti svetlobe odvisno od velikosti delcev določi povprečno velikost homogene populacije izoliranih veziklov. Pri analizi homogenih vzorcev DSL v primerjavi z NTA poda statistično bolj robustne in ponovljive rezultate, saj povprečno velikost delcev oceni na večji populaciji delcev, pri analizi velikostno heterogenih vzorcih pa je vpliv večjih delcev na oceno povprečne velikosti veziklov velik (107).

Rezistentno zaznavanje pulza

Rezistentno zaznavanje pulza (angl. *resistive pulse sensing*) s *qNano* tehniko (Izon Science Ltd.) je alternativna metoda za merjenje koncentracije in velikostne razporeditve populacije veziklov. Ta metoda zazna posamezen vezikel s pomočjo prehodnega zmanjšanja ionskega toka zaradi prehoda vezikla preko nanopore v membrani (109). Ključna prednost pred metodo NTA je, da je z njo možno analizirati velikostno zelo heterogene vzorce (10–900 nm), iz meritev pa pridobimo tudi informacije o samem delcu, kot so na primer oblika, napetost površine in koncentracija (110).

Pretočna citometrija

S pretočno citometrijo lahko kvalitativno in kvantitativno analiziramo celice in manjše delce, kot so tudi zunajcelični vezikli. Običajni pretočni citometri zaznajo le delce s premerom > 500 nm, novejši pretočni citometri pa so zmožni detekcije veziklov premera do 200 nm (111) ali celo do 100 nm, vendar je za optimalne nastavitve pretočnega citometra potrebno veliko izkušenj (111,

112). Zunajcelične vezikle lahko pred analizo s pretočnim citometrom označimo z lipofilnimi barvili (PKH67 ali PKH26) ali s fluorescentno označenimi protitelesi proti specifičnim proteinom (113). Slabost uporabe pretočne citometrije za majhne delce je oteženo ločevanje veziklov od proteinskih agregatov ali skupkov fluorescentnega barvila. Ta problem lahko rešimo z dvojnimi označevanjem veziklov, z barvilom, specifičnim za proteine (CFSE) in za lipide (FM), saj jih tako ločimo od običajnih nečistoč v vzorcu, kot so proteinski agregati ali miceli iz nevezanega lipofilnega barvila (113). S pretočno citometrijo lahko analiziramo tudi proteinsko sestavo veziklov, pri čemer le-te preko protiteles predhodno vežemo na mikrometrске lateksne kroglice, nato pa prisotnost značilnih proteinov preverimo s specifičnimi protitelesi, označenimi s fluorescentnimi barvili. V tem primeru izgubimo možnost kvantifikacije veziklov in njihovega ločevanja na različne podskupine (37).

Določanje proteinske sestave veziklov

Prenos western

Prenos western je metoda s katero s pomočjo specifičnih protiteles dokažemo prisotnost proteinov, ki so značilni za določeno populacijo zunajceličnih veziklov (opisano pri vrstah zunajceličnih veziklov). Iz izoliranih veziklov najprej ekstrahiramo proteine, ki jih ločimo po velikosti s poliakrilamidno gelsko elektroforezo v prisotnosti natrijevega lavrilsulfata. Nato jih prenesemo na nitrocelulozno membrano, ki jo nadalje analiziramo s primarnimi in sekundarnimi protitelesi. Metoda je splošno uporabljena za identifikacijo značilne proteinske sestave veziklov in za analizo prisotnosti nečistoč v izolatu. Pomanjkljivost te metode je, da lahko preverjamo le prisotnost proteinov, ki jih v izoliranih veziklih pričakujemo, za identifikacijo nepoznanih proteinov pa je potrebno proteom veziklov analizirati z masno spektrometrijo (29, 38).

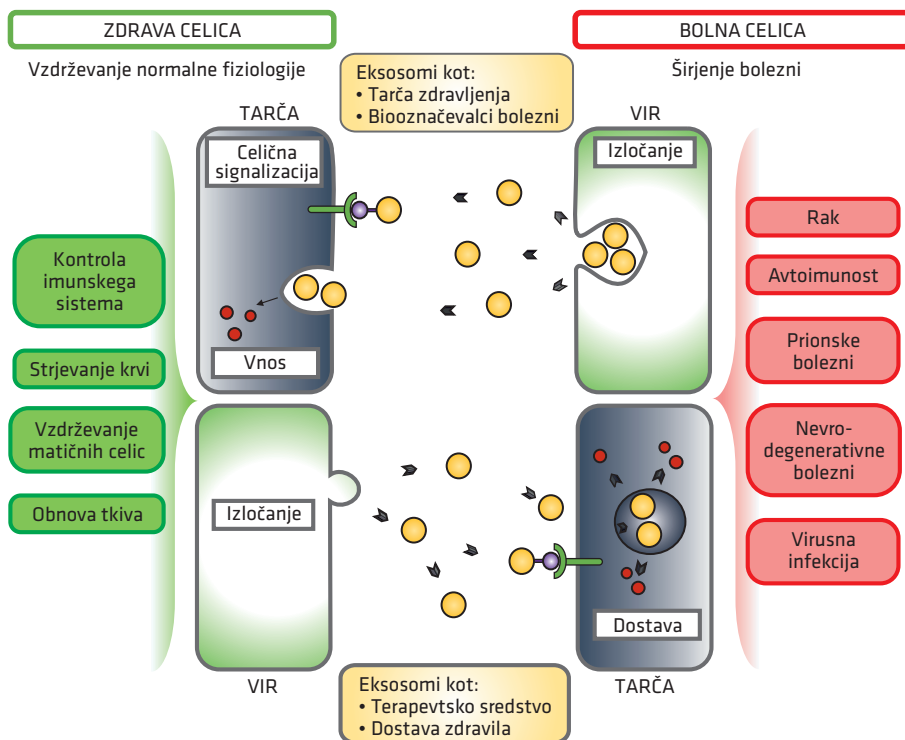
VLOGA ZUNAJCELIČNIH VEZIKLOV

Zunajcelični vezikli imajo ključno vlogo pri razvoju različnih bolezni in pri uravnavanju normalnih fizioloških procesov, kot so angiogeneza, celični metabolizem, procesiranje mRNA, celična invazija, rast, vzdrževanje zarodnih celic, popravilo tkiva, imunski nadzor in strjevanje krvi (slika 3) (8, 38, 46, 73, 114–116). Do danes so njihovo prisotnost že povezali z nastankom tumorjev, s širjenjem virusov in s številnimi patološkimi dejavniki kot na primer amiloid- β -nastali peptidi in α -sinuklein, ki sta povezana z nevrodegenerativnimi obolenji pri človeku (Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen) (56, 117–124). Medcelični prenos zunajceličnih veziklov omogoča posredovanje imunskega odziva na patogene, kot so virus HIV-1, bakteriji *Mycobacterium*

bovis in *Salmonella typhimurium* ter parazit *Toxoplasma gondii*; ali pa patogenom omogočajo izogib imunskemu odzivu gostitelja (14, 43, 125–128).

MOŽNOSTI UPORABE ZUNAJCELIČNIH VEZIKLOV V KLINIČNE NAMENE (DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE)

Medcelično sporazumevanje z zunajceličnimi vezikli predstavlja temelj uporabe veziklov v klinične namene. Analizo veziklov je možno izkoristiti kot orodje odkrivanja ali za potrjevanje diagnoze ter nadzor zdravljenja. Raziskave potekajo tudi v smeri ciljanja zunajceličnih veziklov z zdravilnimi učinkovinami za preprečevanje razvoja bolezni, njihove uporabe kot terapevtsko sredstvo, pri čemer se znanstveniki srečujejo s številnimi preprekami in vprašanji (90, 129) (slika 3).



Slika 3. Vloga zunajceličnih veziklov pri normalni fiziologiji celice in širjenju bolezni (prirejeno po (28)).

Vezikli kot biooznačevalci bolezni

Zunajcelični vezikli so pomemben vir potencialnih biooznačevalcev za zgodnjo diagnozo različnih bolezni, saj so v velikem številu prisotni v vseh telesnih tekočinah, njihova proteinska, RNA in lipidna sestava pa odraža stanje izvorne celice, ki se lahko nahaja v bližnjem ali oddaljenem tkivu. Minimalno invazivna diagnostika (analiza krvi) ali ne-invazivna diagnostika (uporaba vzorcev urina ali sline) sta zaradi zmanjšanja bolečin in neprijetnosti odvzema vzorca, hitrosti in manjših stroškov analize, najboljši alternativi tradicionalnim biopsijam, ki so pogoste pri nevroloških obolenjih in nedostopnih tumorjih (33). V serumu nekaterih bolnikov z glioblastomom so v izoliranih zunajceličnih veziklih poleg mutiranih RNA in miRNA dokazali tudi prisotnost tumor-specifičnega proteina EGFRvIII, kar kaže na to, da so zunajcelični vezikli pomembni prenašalci diagnostičnih informacij, ki so ključne tudi za usmeritev zdravljenja (12). Pred leti so številne skupine poročale o prisotnosti miRNA v krvi kot viru zelo pomembnih biooznačevalcev, sedaj pa je postalo jasno, da so te molekule večinoma zaščitene pred razgradnjo z eksosomi (33). Podobno velja tudi za urin, saj eksosomi ohranijo molekularno sestavo, poleg tega pa jih je možno izolirati na neinvaziven način (130). Številne študije so jih že preučevale kot vir biooznačevalcev za ledvična, urogenitalna in sistemska obolenja (21, 130). V klinični študiji so na podlagi primerjave proteomov eksosomov, izoliranih iz urina sladkornih bolnikov z diabetično nefropatijo, z eksosomi zdravih osebkov odkrili različno količino proteinov AMBP, MLL3 in VDAC1, ki bi bili v prihodnosti lahko v pomoč pri diagnozi in spremljanju tega obolenja (131). Pisitkun s sodelavci je po uspešni izolaciji eksosomov iz človeškega urina z masno spektrometrijo dokazal prisotnost 295 različnih membranskih proteinov, pri čemer so števil-

ni povezani z različnimi obolenji in lahko potencialno služijo kot biooznačevalci (21). Ker mnogo študij temelji na primerjalni analizi, je učinkovita in ponovljiva metoda za čiščenje eksosomov nujno potrebna za pridobitev zanesljivih kvantitativnih in kvalitativnih rezultatov (18).

Tudi številna komercialna podjetja so se v zadnjih nekaj letih osredotočila na razvoj diagnostike, ki temelji na eksosomih. Podjetje Caris Life Sciences Inc. razvija pristop za izolacijo in analizo mikroveziklov v krvi. Leta 2010 so na tržišču predstavili test za analizo eksosomalnih proteinov povezanih z rakom prostate (*Carisome® Prostate cMV*) (33). Podjetje Exosome Diagnostics Inc. prav tako razvija molekularni test analize telesnih tekočin (33), pri podjetju Exosome Sciences pa so izdelali diagnostično orodje za detekcijo in kvantifikacijo eksosomov v telesnih tekočinah. Njihov glavni produkt različice testa ELISA je bil preverjen za določanje eksosomov, ki nakazujejo na prisotnost virusa HIV, tuberkuloze in različnih oblik raka (33). Podjetje HansaBioMed Ltd. se je usmerilo predvsem na diagnostiko eksosomov pri raku in nevrodegenerativnih boleznih (33).

Vezikli kot tarče za preprečevanja razvoja bolezni

Vedno večje število študij potrjuje vpletenost zunajceličnih veziklov v patogenezo raznolikih bolezni, kot na primer vpletenost eksosomov v širjenje mutiranih in nepravilno zvitih proteinov, povezanih z nevrološkimi obolenji, kot so Alzheimerjeva, Parkinsonova in prionska bolezen (132). Za preprečevanje negativnega vpliva zunajceličnih veziklov na potek bolezni, lahko le-te odstranimo z naslednjimi pristopi: preprečevanje nastajanja, sproščanja ali vnosa veziklov in njihovih specifičnih komponent v tarčne celice. Na osnovi teh pristopov se razvijajo različne terapevtske intervencije, katerih namen je zmanjšati kopičenje zunajceličnih veziklov ali preprečiti

aktivnost/prisotnost ključne komponente le-teh. Pri tem moramo biti previdni, saj večina študij patološko vlogo zunajceličnih veziklov preučuje z uporabo precej visokih koncentracij zunajceličnih veziklov, ki običajno presega število veziklov, prisotnih v telesnih tekočinah (133). Poseganje v biogenezo veziklov lahko povzroči tudi nespecifične učinke, saj so vezikli pogosto vpleteni v uravnavanje normalnih bioloških procesov ali pa so tarčni proteini, ki so ključni za biogenezo veziklov, pomembni tudi za druge procese v celici (11).

Vezikli matičnih celic kot terapevtsko sredstvo

Zunajcelični vezikli sodelujejo pri spremembi normalnih fizioloških procesov, zato bi bili lahko ustrezni tudi kot terapevtsko sredstvo pri obnovi tkiva in pri usmerjanju imunskega odziva v želeno smer: antigen-specifično ali nespecifično. Obnova tkiva bi lahko bila odvisna od prenosa eksosomov, napoljenih z rastnimi dejavniki, topnimi proteini, bioaktivnimi lipidi in genetskim materialom (miRNA, mRNA in druge nekodirajoče molekule RNA) do tarčnih celic (28, 134–136). Klasično za regenerativno medicino preučujejo predvsem uporabnost multipotentnih matičnih celic, izoliranih iz kostnega mozga ali periferne krvi. Terapevtski potencial teh celic se odraža tudi v številnih kliničnih študijah, kjer preučujejo njihovo uporabnost v srčno-žilnih boleznih, pri Crohnovi bolezni in pri akutni poškodbi ledvic (28). Vezikli, sproščeni iz matičnih celic, so sposobni sprožiti angiogenezo mirujočih epitelnih celic, upočasniti proces apoptoze in zmanjšati proliferacijo, dostaviti imunske signale kot tudi rekrutirati in/ali reprogramirati celice, ki so potrebne za obnovo tkiva (28). Tudi vezikle, sproščene iz specifičnih diferenciranih celic, je možno izkoristiti za preprečitev specifičnega imunskega odziva (28).

Vezikli za dostavo zdravilnih učinkovin

Zaradi »naravnega« izvora zunajceličnih veziklov in njihove vpletenosti v medcelično komunikacijo v telesu, je vedno več zanimanja tudi za uporabo zunajceličnih veziklov kot dostavnega sistema. Uporabili bi jih lahko za namensko dostavo RNA, proteinov ali zdravila, saj so zunajcelični vezikli s svojim vstopom v tarčno celico sposobni vplivati na strukturne spremembe tako na nivoju RNA, proteinov kot tudi celičnega fenotipa (137). Pri tej obliki zdravljenja bi lahko izkoristili naravni potencial zunajceličnih veziklov, kot so sprememba imunskega odziva, spodbujanje obnavljanja ter preprečevanje vpliva patogenih organizmov. Vse te lastnosti je mogoče poudariti oziroma prilagoditi do te mere, da omogočimo čim širši spekter njihove zdravilne uporabnosti, vključno s cepljenjem, izboljšanjem izida nosečnosti, zdravljenjem avtoimunskih bolezni, raka in poškodbe tkiva (11, 33, 138–141).

Že desetletje se za dostavo zdravilnih učinkovin v klinične namene uporablja fosfolipidne vezikle ali liposome. Kljub temu bi bilo za lažje posnemanje naravnih transportnih veziklov, kot tudi zaradi varnosti in ocene kvalitete proizvodov, namesto uporabe celokupnih zunajceličnih veziklov smiselno prenesti le njihove ključne komponente na v praksi večkrat uporabljene nanodelce ali liposome (137, 141). Med zunajceličnimi vezikli in liposomi obstajajo številne podobnosti in razlike, vendar imata oba tipa pomembne lastnosti, ključne za najučinkovitejšo dostavo zdravila: obstoj učinkovine v telesnem obtoku ter njena prerazporeditev in interakcija s celicami (137). Kljub temu so pri tej obetajoči obliki zdravljenja prisotni številni strateški izzivi: izbira zdravilne učinkovine, princip vnosa učinkovin v zunajcelične vezikle (s kurkumino, z elektroporacijo), učinkovitost proizvedenih veziklov (preverjanje na celičnih kulturah), vzdrževanje sta-

bilnosti veziklov, ciljna usmerjenost veziklov ter uspešna dostava vsebine vezikla v notranjost tarčnih celic (28, 137, 141–145). Ker je uporaba zunajceličnih veziklov za dostavo zdravilnih učinkovin še vedno v povojih, je pred tem potrebno obravnavati tudi splošna vprašanja v zvezi s podrobnejšim razumevanjem vseh poti nastanka veziklov, prehod na proizvodnjo veziklov v večjem obsegu in poznavanje njihovih interakcij v *in vivo* okolju. To bo prispevalo k razvoju uspešnih, cenovno ugodnih ter učinkovitih sistemov dostave zdravilnih učinkovin na osnovi zunajceličnih veziklov (137, 141).

ZAKLJUČEK

V tem pregledu literature smo strnili trenutno znanje o zunajceličnih veziklih s pou-

darkom na opisu vrst zunajceličnih veziklov, metod za njihovo izolacijo in analizo, že znanih bioloških vlog in njihovega kliničnega potenciala. Kljub ogromnemu napredku v zadnjih nekaj letih ostajajo številni problemi predvsem pri razumevanju heterogenosti populacij zunajceličnih veziklov, pri poenotenju klasifikacije veziklov, pri razvoju standardiziranih metod za izolacijo čiste in ohranjene populacije veziklov ter pri razvoju enostavnih in standardiziranih metod za njihovo analizo. Napredek na omenjenih področjih bo še pospešil proučevanje in (potencialno) klinično uporabo zunajceličnih veziklov kot biooznačevalce v diagnostiki, kot tarče za preprečevanje razvoja bolezni ter kot terapevtsko sredstvo ali dostavni sistem za zdravilne učinkovine.

LITERATURA

1. Chatterjee SN, Das J. Electron microscopic observations on the excretion of cell-wall material by *Vibrio cholerae*. *J Gen Microbiol*. 1967; 49 (1): 1–11.
2. Ellis TN, Kuehn MJ. Virulence and immunomodulatory roles of bacterial outer membrane vesicles. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010; 74 (1): 81–94.
3. Beveridge TJ. Structures of gram-negative cell walls and their derived membrane vesicles. *J Bacteriol*. 1999; 181 (16): 4725–33.
4. Schertzer JW, Whiteley M. Bacterial outer membrane vesicles in trafficking, communication and the host-pathogen interaction. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2013; 23 (1–2): 118–30.
5. Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes *in vitro*: selective externalization of the receptor. *Cell*. 1983; 33 (3): 967–78.
6. Pan BT, Teng K, Wu C, et al. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *J Cell Biol*. 1985; 101 (3): 942–8.
7. Harding C, Heuser J, Stahl P. Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes. *J Cell Biol*. 1983; 97 (2): 329–39.
8. Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med*. 1996; 183 (3): 1161–72.
9. Dvorak HF, Quay SC, Orenstein NS, et al. Tumor shedding and coagulation. *Science*. 1981; 212 (4497): 923–4.
10. Yanez-Mo M, Siljander PR, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles*. 2015; 4: 27066.
11. Thery C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9 (8): 581–93.
12. Skog J, Wurdinger T, van Rijn S, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol*. 2008; 10 (12): 1470–6.

13. Mitchell PJ, Welton J, Staffurth J, et al. Can urinary exosomes act as treatment response markers in prostate cancer? *J Transl Med.* 2009; 7: 4.
14. Zhu W, Huang L, Li Y, et al. Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth in vivo. *Cancer Lett.* 2012; 315 (1): 28–37.
15. Regev-Rudzki N, Wilson DW, Carvalho TG, et al. Cell-cell communication between malaria-infected red blood cells via exosome-like vesicles. *Cell.* 2013; 153 (5): 1120–33.
16. Izquierdo-Useros N, Naranjo-Gomez M, Erkizia I, et al. HIV and mature dendritic cells: Trojan exosomes riding the Trojan horse? *PLoS Pathog.* 2010; 6 (3): e1000740.
17. Vella LJ, Sharples RA, Nisbet RM, et al. The role of exosomes in the processing of proteins associated with neurodegenerative diseases. *Eur Biophys J.* 2008; 37 (3): 323–32.
18. Caradec J, Kharmate G, Hosseini-Beheshti E, et al. Reproducibility and efficiency of serum-derived exosome extraction methods. *Clin Biochem.* 2014; 47 (13–14): 1286–92.
19. Ashcroft BA, de Sonnevile J, Yuana Y, et al. Determination of the size distribution of blood microparticles directly in plasma using atomic force microscopy and microfluidics. *Biomed Microdevices.* 2012; 14 (4): 641–9.
20. Keller S, Ridinger J, Rupp AK, et al. Body fluid derived exosomes as a novel template for clinical diagnostics. *J Transl Med.* 2011; 9: 86.
21. Pisitkun T, Shen RF, Knepper MA. Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101 (36): 13368–73.
22. Ren Y, Yang J, Xie R, et al. Exosomal-like vesicles with immune-modulatory features are present in human plasma and can induce CD4+ T-cell apoptosis in vitro. *Transfusion.* 2011; 51 (5): 1002–11.
23. Caby MP, Lankar D, Vincendeau-Scherrer C, et al. Exosomal-like vesicles are present in human blood plasma. *Int Immunol.* 2005; 17 (7): 879–87.
24. Witwer KW, Buzas EI, Bemis LT, et al. Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research. *J Extracell Vesicles.* 2013; 2.
25. Chaput N, Thery C. Exosomes: immune properties and potential clinical implementations. *Semin Immunopathol.* 2011; 33 (5): 419–40.
26. Kalra H, Simpson RJ, Ji H, et al. Vesiclepedia: a compendium for extracellular vesicles with continuous community annotation. *PLoS Biol.* 2012; 10 (12): e1001450.
27. Crescitelli R, Lasser C, Szabo TG, et al. Distinct RNA profiles in subpopulations of extracellular vesicles: apoptotic bodies, microvesicles and exosomes. *J Extracell Vesicles.* 2013; 2.
28. Andaloussi SEL, Mager I, Breakefield XO, et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2013; 12 (5): 347–57.
29. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013; 200 (4): 373–83.
30. Fevrier B, Raposo G. Exosomes: endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages. *Curr Opin Cell Biol.* 2004; 16 (4): 415–21.
31. Simons M, Raposo G. Exosomes-vesicular carriers for intercellular communication. *Curr Opin Cell Biol.* 2009; 21 (4): 575–81.
32. Schneider A, Simons M. Exosomes: vesicular carriers for intercellular communication in neurodegenerative disorders. *Cell Tissue Res.* 2013; 352 (1): 33–47.
33. Vlassov AV, Magdaleno S, Setterquist R, et al. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1820 (7): 940–8.
34. Gyorgy B, Szabo TG, Pasztoi M, et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. *Cell Mol Life Sci.* 2011; 68 (16): 2667–88.
35. Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr., et al. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta.* 1981; 645 (1): 63–70.
36. Schorey JS, Bhatnagar S. Exosome function: from tumor immunology to pathogen biology. *Traffic.* 2008; 9 (6): 871–81.
37. Thery C, Amigorena S, Raposo G, et al. Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids. *Curr Protoc Cell Biol.* 2006; Chapter 3: Unit 3.22.
38. Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *J Proteomics.* 2010; 73 (10): 1907–20.
39. Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. *Science.* 2008; 319 (5867): 1244–7.

40. Nolte-t Hoen EN, Buschow SI, Anderton SM, et al. Activated T cells recruit exosomes secreted by dendritic cells via LFA-1. *Blood*. 2009; 113 (9): 1977–81.
41. Arnold PY, Mannie MD. Vesicles bearing MHC class II molecules mediate transfer of antigen from antigen-presenting cells to CD4+ T cells. *Eur J Immunol*. 1999; 29 (4): 1363–73.
42. Fitzner D, Schnaars M, van Rossum D, et al. Selective transfer of exosomes from oligodendrocytes to microglia by macropinocytosis. *J Cell Sci*. 2011; 124 (Pt 3): 447–58.
43. Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*. 2007; 9 (6): 654–9.
44. Choudhuri K, Llodra J, Roth EW, et al. Polarized release of T-cell-receptor-enriched microvesicles at the immunological synapse. *Nature*. 2014; 507 (7490): 118–23.
45. Silverman JM, Reiner NE. Exosomes and other microvesicles in infection biology: organelles with unanticipated phenotypes. *Cell Microbiol*. 2011; 13 (1): 1–9.
46. Ratajczak J, Miekus K, Kucia M, et al. Embryonic stem cell-derived microvesicles reprogram hematopoietic progenitors: evidence for horizontal transfer of mRNA and protein delivery. *Leukemia*. 2006; 20 (5): 847–56.
47. Johnstone RM, Adam M, Pan BT. The fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro. *Can J Biochem Cell Biol*. 1984; 62 (11): 1246–54.
48. Harding CV, Heuser JE, Stahl PD. Exosomes: looking back three decades and into the future. *J Cell Biol*. 2013; 200 (4): 367–71.
49. Rak J. Microparticles in cancer. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36 (8): 888–906.
50. Hood JL, San RS, Wickline SA. Exosomes released by melanoma cells prepare sentinel lymph nodes for tumor metastasis. *Cancer Res*. 2011; 71 (11): 3792–801.
51. Zhang HG, Grizzle WE. Exosomes and cancer: a newly described pathway of immune suppression. *Clin Cancer Res*. 2011; 17 (5): 959–64.
52. Yang C, Ruffner MA, Kim SH, et al. Plasma-derived MHC class II+ exosomes from tumor-bearing mice suppress tumor antigen-specific immune responses. *Eur J Immunol*. 2012; 42 (7): 1778–84.
53. Peche H, van Denderen B, Roussel JC, et al. Presentation of donor major histocompatibility complex class II antigens by dna vaccination prolongs heart allograft survival. *Transplantation*. 2004; 77 (5): 733–40.
54. Peche H, Heslan M, Usal C, et al. Presentation of donor major histocompatibility complex antigens by bone marrow dendritic cell-derived exosomes modulates allograft rejection. *Transplantation*. 2003; 76 (10): 1503–10.
55. An K, Klyubin I, Kim Y, et al. Exosomes neutralize synaptic-plasticity-disrupting activity of Abeta assemblies in vivo. *Mol Brain*. 2013; 6: 47.
56. Bellingham SA, Guo BB, Coleman BM, et al. Exosomes: vehicles for the transfer of toxic proteins associated with neurodegenerative diseases? *Front Physiol*. 2012; 3: 124.
57. Ji H, Greening DW, Barnes TW, et al. Proteome profiling of exosomes derived from human primary and metastatic colorectal cancer cells reveal differential expression of key metastatic factors and signal transduction components. *Proteomics*. 2013; 13 (10–11): 1672–86.
58. Tauro BJ, Greening DW, Mathias RA, et al. Two distinct populations of exosomes are released from LIM1863 colon carcinoma cell-derived organoids. *Mol Cell Proteomics*. 2013; 12 (3): 587–98.
59. Mathivanan S, Lim JW, Tauro BJ, et al. Proteomics analysis of A33 immunoaffinity-purified exosomes released from the human colon tumor cell line LIM1215 reveals a tissue-specific protein signature. *Mol Cell Proteomics*. 2010; 9 (2): 197–208.
60. Taylor DD, Akyol S, Gercel-Taylor C. Pregnancy-associated exosomes and their modulation of T cell signaling. *J Immunol*. 2006; 176 (3): 1534–42.
61. Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Sci*. 2010; 101 (10): 2087–92.
62. Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008; 110 (1): 13–21.
63. Admyre C, Grunewald J, Thyberg J, et al. Exosomes with major histocompatibility complex class II and co-stimulatory molecules are present in human BAL fluid. *Eur Respir J*. 2003; 22 (4): 578–83.
64. Prado N, Marazuela EG, Segura E, et al. Exosomes from bronchoalveolar fluid of tolerized mice prevent allergic reaction. *J Immunol*. 2008; 181 (2): 1519–25.
65. Andre F, Schartz NE, Movassagh M, et al. Malignant effusions and immunogenic tumour-derived exosomes. *Lancet*. 2002; 360 (9329): 295–305.

66. Asea A, Jean-Pierre C, Kaur P, et al. Heat shock protein-containing exosomes in mid-trimester amniotic fluids. *J Reprod Immunol.* 2008; 79 (1): 12–7.
67. Gatti JL, Metayer S, Belghazi M, et al. Identification, proteomic profiling, and origin of ram epididymal fluid exosome-like vesicles. *Biol Reprod.* 2005; 72 (6): 1452–65.
68. Admyre C, Johansson SM, Qazi KR, et al. Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk. *J Immunol.* 2007; 179 (3): 1969–78.
69. Wang GJ, Liu Y, Qin A, et al. Thymus exosomes-like particles induce regulatory T cells. *J Immunol.* 2008; 181 (8): 5242–8.
70. Deng ZB, Poliakov A, Hardy RW, et al. Adipose tissue exosome-like vesicles mediate activation of macrophage-induced insulin resistance. *Diabetes.* 2009; 58 (11): 2498–505.
71. Chargaff E, West R. The biological significance of the thromboplastic protein of blood. *J Biol Chem.* 1946; 166 (1): 189–97.
72. Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol.* 1967; 13 (3): 269–88.
73. Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends Cell Biol.* 2009; 19 (2): 43–51.
74. Smalley DM, Sheman NE, Nelson K, et al. Isolation and identification of potential urinary microparticle biomarkers of bladder cancer. *J Proteome Res.* 2008; 7 (5): 2088–96.
75. Zwaal RF, Schroit AJ. Pathophysiological implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood.* 1997; 89 (4): 1121–32.
76. Hugel B, Martinez MC, Kunzelmann C, et al. Membrane microparticles: two sides of the coin. *Physiology (Bethesda).* 2005; 20: 22–7.
77. Nielsen MH, Beck-Nielsen H, Andersen MN, et al. A flow cytometric method for characterization of circulating cell-derived microparticles in plasma. *J Extracell Vesicles.* 2014; 3.
78. Connor DE, Exner T, Ma DD, et al. The majority of circulating platelet-derived microparticles fail to bind annexin V, lack phospholipid-dependent procoagulant activity and demonstrate greater expression of glycoprotein Ib. *Thromb Haemost.* 2010; 103 (5): 1044–52.
79. Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, et al. Endothelial cells release phenotypically and quantitatively distinct microparticles in activation and apoptosis. *Thromb Res.* 2003; 109 (4): 175–80.
80. Muralidharan-Chari V, Clancy J, Plou C, et al. ARF6-regulated shedding of tumor cell-derived plasma membrane microvesicles. *Curr Biol.* 2009; 19 (22): 1875–85.
81. Leroyer AS, Tedgui A, Boulanger CM. Role of microparticles in atherothrombosis. *J Intern Med.* 2008; 263 (5): 528–37.
82. MacKenzie A, Wilson HL, Kiss-Toth E, et al. Rapid secretion of interleukin-1beta by microvesicle shedding. *Immunity.* 2001; 15 (5): 825–35.
83. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, et al. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science.* 2010; 327 (5965): 580–3.
84. Giusti I, D'Ascenzo S, Millimaggi D, et al. Cathepsin B mediates the pH-dependent proinvasive activity of tumor-shed microvesicles. *Neoplasia.* 2008; 10 (5): 481–8.
85. Antonyak MA, Li B, Boroughs LK, et al. Cancer cell-derived microvesicles induce transformation by transferring tissue transglutaminase and fibronectin to recipient cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108 (12): 4852–7.
86. Pap E, Pallinger E, Falus A, et al. T lymphocytes are targets for platelet- and trophoblast-derived microvesicles during pregnancy. *Placenta.* 2008; 29 (9): 826–32.
87. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972; 26 (4): 239–57.
88. Ihara T, Yamamoto T, Sugamata M, et al. The process of ultrastructural changes from nuclei to apoptotic body. *Virchows Arch.* 1998; 433 (5): 443–7.
89. Hristov M, Erl W, Linder S, et al. Apoptotic bodies from endothelial cells enhance the number and initiate the differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. *Blood.* 2004; 104 (9): 2761–6.
90. Akers JC, Gonda D, Kim R, et al. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies. *J Neurooncol.* 2013; 113 (1): 1–11.
91. Williamson P, Schlegel RA. Transbilayer phospholipid movement and the clearance of apoptotic cells. *Biochim Biophys Acta.* 2002; 1585 (2–3): 53–63.
92. Anderson HC. Vesicles associated with calcification in the matrix of epiphyseal cartilage. *J Cell Biol.* 1969; 41 (1): 59–72.
93. Erwig LP, Henson PM. Clearance of apoptotic cells by phagocytes. *Cell Death Differ.* 2008; 15 (2): 243–50.

94. Savill J, Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature*. 2000; 407 (6805): 784–8.
95. Zernecke A, Bidzhekov K, Noels H, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection. *Sci Signal*. 2009; 2 (100): ra81.
96. Cline AM, Radic MZ. Apoptosis, subcellular particles, and autoimmunity. *Clin Immunol*. 2004; 112 (2): 175–82.
97. Halicka HD, Bedner E, Darzynkiewicz Z. Segregation of RNA and separate packaging of DNA and RNA in apoptotic bodies during apoptosis. *Exp Cell Res*. 2000; 260 (2): 248–56.
98. Takata K, Matsuzaki T, Tajika Y, et al. Localization and trafficking of aquaporin 2 in the kidney. *Histochem Cell Biol*. 2008; 130 (2): 197–209.
99. Palanisamy V, Sharma S, Deshpande A, et al. Nanostructural and transcriptomic analyses of human saliva derived exosomes. *PLoS One*. 2010; 5 (1): e8577.
100. Spielmann N, Wong DT. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. *Oral Dis*. 2011; 17 (4): 345–54.
101. Chen C, Skog J, Hsu CH, et al. Microfluidic isolation and transcriptome analysis of serum microvesicles. *Lab Chip*. 2010; 10 (4): 505–11.
102. Alvarez ML, Khosroheidari M, Kanchi Ravi R, et al. Comparison of protein, microRNA, and mRNA yields using different methods of urinary exosome isolation for the discovery of kidney disease biomarkers. *Kidney Int*. 2012; 82 (9): 1024–32.
103. Liga A, Vliegenthart AD, Oosthuizen W, et al. Exosome isolation: a microfluidic road-map. *Lab Chip*. 2015; 15 (11): 2388–94.
104. Kanwar SS, Dunlay CJ, Simeone DM, et al. Microfluidic device (ExoChip) for on-chip isolation, quantification and characterization of circulating exosomes. *Lab Chip*. 2014; 14 (11): 1891–900.
105. Davies RT, Kim J, Jang SC, et al. Microfluidic filtration system to isolate extracellular vesicles from blood. *Lab Chip*. 2012; 12 (24): 5202–10.
106. Gould SJ, Raposo G. As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*. 2013; 2.
107. van der Pol E, Hoekstra AG, Sturk A, et al. Optical and non-optical methods for detection and characterization of microparticles and exosomes. *J Thromb Haemost*. 2010; 8 (12): 2596–607.
108. Gyorgy B, Modos K, Pallinger E, et al. Detection and isolation of cell-derived microparticles are compromised by protein complexes resulting from shared biophysical parameters. *Blood*. 2011; 117 (4): 39–48.
109. Garza-Licudine E, Deo D, Yu S, et al. Portable nanoparticle quantization using a resizable nanopore instrument – the IZON qNano. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010; 2010: 5736–9.
110. Kozak D, Anderson W, Vogel R, et al. Advances in Resistive Pulse Sensors: Devices bridging the void between molecular and microscopic detection. *Nano Today*. 2011; 6 (5): 531–45.
111. Robert S, Lacroix R, Poncelet P, et al. High-sensitivity flow cytometry provides access to standardized measurement of small-size microparticles-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32 (4): 1054–8.
112. van der Vlist EJ, Nolte-'t Hoen EN, Stoorvogel W, et al. Fluorescent labeling of nano-sized vesicles released by cells and subsequent quantitative and qualitative analysis by high-resolution flow cytometry. *Nat Protoc*. 2012; 7 (7): 1311–26.
113. Pospichalova V, Svoboda J, Dave Z, et al. Simplified protocol for flow cytometry analysis of fluorescently labeled exosomes and microvesicles using dedicated flow cytometer. *J Extracell Vesicles*. 2015; 4: 25530.
114. Gatti S, Bruno S, Deregibus MC, et al. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26 (5): 1474–83.
115. Del Conde I, Shrimpton CN, Thiagarajan P, et al. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood*. 2005; 106 (5): 1604–11.
116. Lee Y, El Andaloussi S, Wood MJ. Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy. *Hum Mol Genet*. 2012; 21 (1): 125–34.
117. Camussi G, Deregibus MC, Bruno S, et al. Exosome/microvesicle-mediated epigenetic reprogramming of cells. *Am J Cancer Res*. 2011; 1 (1): 98–110.
118. Rak J, Guha A. Extracellular vesicles-vehicles that spread cancer genes. *Bioessays*. 2012; 34 (6): 489–97.
119. D'Asti E, Garnier D, Lee TH, et al. Oncogenic extracellular vesicles in brain tumor progression. *Front Physiol*. 2012; 3: 294.
120. Mack M, Kleinschmidt A, Bruhl H, et al. Transfer of the chemokine receptor CCR5 between cells by membrane-derived microparticles: a mechanism for cellular human immunodeficiency virus 1 infection. *Nat Med*. 2000; 6 (7): 769–75.

121. Shelton MN, Huang MB, Ali SA, et al. Secretion modification region-derived peptide disrupts HIV-1 Nef's interaction with mortalin and blocks virus and Nef exosome release. *J Virol.* 2012; 86 (1): 406–19.
122. Lenassi M, Cagney G, Liao M, et al. HIV Nef is secreted in exosomes and triggers apoptosis in bystander CD4+ T cells. *Traffic.* 2010; 11 (1): 110–22.
123. Emmanouilidou E, Melachroinou K, Roumeliotis T, et al. Cell-produced alpha-synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival. *J Neurosci.* 2010; 30 (20): 6838–51.
124. Porto-Carreiro I, Fevrier B, Paquet S, et al. Prions and exosomes: from PrPc trafficking to PrPsc propagation. *Blood Cells Mol Dis.* 2005; 35 (2): 143–8.
125. Li XB, Zhang ZR, Schluessener HJ, et al. Role of exosomes in immune regulation. *J Cell Mol Med.* 2006; 10 (2): 364–75.
126. Nguyen DG, Booth A, Gould SJ, et al. Evidence that HIV budding in primary macrophages occurs through the exosome release pathway. *J Biol Chem.* 2003; 278 (52): 52347–54.
127. Bhatnagar S, Shinagawa K, Castellino FJ, et al. Exosomes released from macrophages infected with intracellular pathogens stimulate a proinflammatory response in vitro and in vivo. *Blood.* 2007; 110 (9): 3234–44.
128. Pelchen-Matthews A, Raposo G, Marsh M. Endosomes, exosomes and Trojan viruses. *Trends Microbiol.* 2004; 12 (7): 310–6.
129. D'Souza-Schorey C, Di Vizio D. Biology and proteomics of extracellular vesicles: harnessing their clinical potential. *Expert Rev Proteomics.* 2014; 11 (3): 251–3.
130. Huebner AR, Somporn P, Benjachat T, et al. Exosomes in urine biomarker discovery. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 845: 43–58.
131. Zubiri I, Posada-Ayala M, Sanz-Maroto A, et al. Diabetic nephropathy induces changes in the proteome of human urinary exosomes as revealed by label-free comparative analysis. *J Proteomics.* 2014; 96: 92–102.
132. Tsilioni I, Panagiotidou S, Theoharides TC. Exosomes in neurologic and psychiatric disorders. *Clin Ther.* 2014; 36 (6): 882–8.
133. Sverdlov ED. Amedeo Avogadro's cry: what is 1 microg of exosomes? *Bioessays.* 2012; 34 (10): 873–5.
134. Ratajczak MZ, Kucia M, Jadczyk T, et al. Pivotal role of paracrine effects in stem cell therapies in regenerative medicine: can we translate stem cell-secreted paracrine factors and microvesicles into better therapeutic strategies? *Leukemia.* 2012; 26 (6): 1166–73.
135. Biancone L, Bruno S, Deregibus MC, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived microvesicles. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27 (8): 3037–42.
136. Yeo RW, Lai RC, Zhang B, et al. Mesenchymal stem cell: an efficient mass producer of exosomes for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013; 65 (3): 336–41.
137. van der Meel R, Fens MH, Vader P, et al. Extracellular vesicles as drug delivery systems: lessons from the liposome field. *J Control Release.* 2014; 195: 72–85.
138. Chaput N, Scharz NE, Andre F, et al. Exosomes as potent cell-free peptide-based vaccine. II. Exosomes in CpG adjuvants efficiently prime naive Tc1 lymphocytes leading to tumor rejection. *J Immunol.* 2004; 172 (4): 2137–46.
139. Zitvogel L, Regnault A, Lozier A, et al. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nat Med.* 1998; 4 (5): 594–600.
140. Andre F, Chaput N, Scharz NE, et al. Exosomes as potent cell-free peptide-based vaccine. I. Dendritic cell-derived exosomes transfer functional MHC class I/peptide complexes to dendritic cells. *J Immunol.* 2004; 172 (4): 2126–36.
141. Gyorgy B, Hung ME, Breakefield XO, et al. Therapeutic applications of extracellular vesicles: clinical promise and open questions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015; 55: 439–64.
142. Zhuang X, Xiang X, Grizzle W, et al. Treatment of brain inflammatory diseases by delivering exosome encapsulated anti-inflammatory drugs from the nasal region to the brain. *Mol Ther.* 2011; 19 (10): 1769–79.
143. Kramer-Albers EM, Bretz N, Tenzer S, et al. Oligodendrocytes secrete exosomes containing major myelin and stress-protective proteins: Trophic support for axons? *Proteomics Clin Appl.* 2007; 1 (11): 1446–1.
144. Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nat Biotechnol.* 2011; 29 (4): 341–5.
145. El-Andaloussi S, Lee Y, Lakhali-Littleton S, et al. Exosome-mediated delivery of siRNA in vitro and in vivo. *Nat Protoc.* 2012; 7 (12): 2112–26.

Anja Tomašević¹, Rok Tavčar²

Ketamin kot možen način zdravljenja odpornih depresij

The Use of Ketamine Therapy in Treatment-Resistant Depression

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: depresija, odporna depresija, glutamat, ketamin, samomorilnost

Do sedaj so bile terapevtske možnosti zdravljenja depresije omejene večinoma na anti-depresive, ki vplivajo na delovanje biogenih aminov (serotonin, dopamin, noradrenalin). Kljub uspešnosti na področju zdravljenja depresij pa imajo trenutni antidepressivi nekaj pomanjkljivosti. Glavna problema takega zdravljenja sta počasen začetek delovanja terapije in omejitve uspešnosti zdravljenja pri določenih bolnikih s t. i. odpornimi oblikami depresije. Glutamatni sistem se pojavlja kot nova obetavna tarča v razvoju antidepressivne terapije. V tem preglednem članku obravnavamo nekaj že opravljenih študij, ki so poskušale dokazati potencial zdravljenja depresije s pomočjo antagonistov receptorjev za N-metil-D-aspartat – ketamina. Študije so se osredotočale na hitrost začetka antidepressivnega delovanja ketamina, dolžino trajanja, možne stranske učinke in predvsem uspešnost zdravljenja pri odpornih oblikah depresije.

ABSTRACT

KEY WORDS: depression, treatment-resistant depression, glutamate, ketamine, suicidal ideation

Current therapeutic options for treating depression are limited to use of antidepressants that target the monoamine system (serotonin, dopamine, epinephrine). Despite their effectiveness in treating depression, they have several downsides. The main problems are that they require weeks, sometimes months to reach their maximum efficacy and have limited effect in certain patients with treatment-resistant depression. Glutamate receptors are emerging as a new promising target for future antidepressant drugs. In this article we will discuss the potential of treating depression with an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist – ketamine. The studies we review have focused on ketamine's fast effect on treating depression symptoms, length of its effect, adverse effects, and efficacy of treating treatment-resistant depression.

¹ Anja Tomašević, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Studenc 48, 1000 Ljubljana; anja.tomasevic@gmail.com

² Prof. dr. Rok Tavčar, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Studenc 48, 1000 Ljubljana

UVOD

Depresija je motnja, ki se kaže z znižanim razpoloženjem, pomanjkanjem energije in aktivnosti, nezmožnostjo občutka ugodja ter izgubo zanimanja, interesov in koncentracije. Tem simptomom so lahko pridružene tudi motnje spanja in spremembe v apetitu ter spolnosti. Veliko bolnikov trpi za občutkom manjvrednosti in nizko samopodobo. Pojavnost depresije je visoka, na novo zbolijo 80–200/100.000 prebivalcev na leto pri moških, pri ženskah pa 250–7.800/100.000 prebivalk na leto (1). Prav zato v zahodnem svetu depresija velja za glavni vzrok nezmožnosti za delo med mladim prebivalstvom, starim 15–44 let (2).

Farmakoterapija depresij se je do zdaj osredotočala skoraj izključno na delovanje biogenih aminov (serotonin, noradrenalin in dopamin). Triciklični antidepresivi in zaviralci monoaminoooksidaze so bili prvi izmed teh antidepresivov, kasneje pa se je razvoj antidepresivov odvijal v smeri iskanja bolj receptorsko specifičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci serotonina in novejši atipični antidepresivi. Pri novejših antidepresivih se je zaradi večje specifičnosti uspešno zmanjšalo število stranskih učinkov, medtem ko se sama učinkovitost učinkovin ni dosti spremenila (3).

Še vedno ostaja okoli 30 % bolnikov z depresijo, ki se ne odziva na zdravljenje z zdravili (4). Pri teh bolnikih govorimo o na zdravljenje neodzivni depresiji (angl. *treatment-resistant depression*, TRD). TRD je vsaka depresija, pri kateri ni odziva na ustrezno zdravljenje z dvema ali več antidepresivi različnih razredov (1). TRD se zdravi z večkratno terapijo različnih vrst antidepresivov, s kombiniranjem antidepresivov z drugimi vrstami zdravil (npr. z litijem, antipsihotiki, s ščitničnimi hormoni) in z uporabo drugih vrst terapije, kot sta elektrokonvulzivna terapija (EKT) in draženje globokih možganskih struktur (angl. *deep brain stimulation*, DBS) (4).

Drugi problem antidepresivov, ki so trenutno na trgu, je v tem, da potrebujejo

nekaj tednov, da dosežejo svoj maksimalni terapevtski učinek. Pravzaprav je prvih 9 dni po uvedbi antidepresivne terapije tveganje za samomor višje kot pred uvedbo terapije (5).

Pri pregledovanju možganov bolnikov z veliko depresivno motnjo in bolnikov s TRD z magnetnoresonančno spektroskopijo so ugotovili specifične regionalne abnormalnosti v koncentracijah glutamata, glutamina in γ -aminomaslene kisline (GABA), ki pa so bile pri TRD toliko bolj izražene (6, 7).

FARMAKOLOGIJA KETAMINA

Ketamin je nekompetitivni antagonist receptorjev za N-metil-D-aspartat (NMDA). Zavira izločanje ekscitatornega nevrotitrana glutamata, ki igra pomembno vlogo pri razvoju in plastičnosti živčevja. Oba ketaminova enantiomera S (+) in R (-) sta biološko aktivna, vendar imata različno afiniteto do NMDA receptorjev. S (+) ima večjo biološko potentnost, kar se odraža z nižjim nivojem koncentracije v plazmi ob koncu uspešne anestezije (8). Administracija ketamina je lahko oralna, intravenozna (i. v.), intramuskularna (i. m.), rektalna, sublingvalna, intranazalna in topikalna. Predsistemske presnove oralno zaužitega ketamina v jetrih izvajajo encimi skupine citokrom P450. Metabolit norketamin je sicer manj potenten, vendar dosega v plazmi do trikrat višjo koncentracijo kot nemetaboliziran ketamin. Biološka uporabnost je najvišja ob i. v. aplikaciji (99–100 %), nekoliko manjša ob i. m. aplikaciji (93 %), še nižja pri intranazalni (25–50 %) in najnižja pri oralni aplikaciji (20 %) zaradi slabe absorpcije preko črevesne stene (9).

UPORABA KETAMINA

Ketamin je zelo uporaben v urgentni medicini kot disociativni anestetik in analgetik, predvsem v prehospitalni obravnavi. Uporablja se pri sedaciji/anesteziji in analgeziji šokiranih bolnikov, za anal-

gezijo in sedacijo pri opravljanju posegov, kot alternativa opiatom ter v paliativni oskrbi. Infuzije ketamina so se izkazale za uspešne pri zdravljenju odpornih oblik bolečinskih sindromov kot monoterapija oziroma v kombinaciji z opiatnimi analgetiki (10, 11).

KLINIČNE ŠTUDIJE VPLIVA KETAMINA NA PACIENTE Z DEPRESIJO

Enkratne intravenske aplikacije

Berman in sodelavci so bili med prvimi, ki so testirali vpliv enkratnega odmerka i. v. ketamina na izboljšanje počutja pacientov z diagnozo velike depresivne motnje. V dvojno slepi raziskavi je sodelovalo 7 pacientov, ki so izmenično prejeli i. v. infuzijo placeba (fiziološke raztopine (FR)) in raztopine ketaminijevega hidroklorida v skupnem odmerku 0,5 mg/kg v 40 minutah. Pred aplikacijo ketamina so pacientom izmerili nivo depresivne simptomatike s pomočjo Hamiltonove lestvice depresije (angl. *Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS). Ob ponovnih meritvah HDRS, ki so bile opravljene 4 ure po aplikaciji, so izmerili občutno nižje rezultate depresivnih simptomov pri tistih pacientih, ki so prejeli raztopino ketamina, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Uspešen odgovor na aplikacijo, ki je bil definiran s HDRS rezultatom < 50 % od tistega izmerjenega pred aplikacijo ketamina, je trajal najmanj 3 dni. Rezultati so se pri večini udeležencev vrnili na izhodiščno vrednost 1–2 tedna po aplikaciji (12).

Bermanovo študijo so Zarate in sodelavci ponovili na večjem številu pacientov z diagnozo TRD (18 bolnikov, raziskavo jih je dokončalo 16). Tudi pri bolnikih s TRD so prišli do podobnih rezultatov, s hitrim znižanjem simptomov depresije (opazni rezultati so bili izmerjeni že po 110 minutah) in dolgotrajnim učinkom – 3 dni po aplikaciji so bili pacienti še vedno v remisiji (13).

Ibrahim in sodelavci so svojo verzijo študije z enakimi odmerki ketamina izvedli na skupini bolnikov s TRD, ki je bila neodzivna na zdravljenje z EKT (17 sodelujočih), in skupini pacientov s TRD, ki do sedaj še ni bila izpostavljena EKT (23 sodelujočih). Pri obeh skupinah so izmerili hiter odziv na aplikacijo ketamina že 230 minut po infuziji in izmerili občutno ter med skupinama primerljivo znižanje depresivne simptomatike (14).

Večkratne intravenske aplikacije

Zaradi uspešnosti enkratnega IV odmerka ketamina so Rot in sodelavci želeli preizkusiti učinkovitost večkratne aplikacije. V študiji so 10 pacientom s TRD, ki so bili neodzivni na povprečno 8 različnih antidepresivov, aplicirali 6 odmerkov raztopine ketamina, enake tistim iz predhodnih študij. Za merjenje zmanjšanja depresivne simptomatike so uporabili Montgomery-Åsbergovo lestvico depresije (angl. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS). Tisti pacienti, ki so 24 ur po prvi aplikaciji ketamina dosegli remisijo simptomov po MADRS, so bili ustrezni kandidati za nadaljnje aplikacije ketamina (9 pacientov). Ostalih 5 odmerkov so prejeli ambulantno znotraj 12 dni od prejema prve infuzije. Kontrole stanja pacientov so potekale dvakrat na teden, 4 tedne, oziroma do relapsa depresivne simptomatike (definiran z MADRS oceno > 50 % glede na oceno pred aplikacijo zdravila). Ponoven pojav simptomov je v povprečno 19 dneh doživelo 8 od 9 bolnikov, 1 bolnik pa je ostal brez hujše depresivne simptomatike več kot 3 mesece.

Večkratne aplikacije ketamina so pri nekaterih pacientih povzročile pojav minimalnih psihotičnih simptomov, izmerjenih s kratko psihiatrično ocenjevalno lestvico (angl. *Brief Psychiatric Rating Scale*, BPRS). Trije bolniki so poročali o opazni, vendar prehodni disociativni simptomatiki. Stranski učinki med in po infuziji ketamina pa so bili blagi (15).

Vpliv na samomorilnost

Price in sodelavci so poskušali klinične študije zdravljenja bolnikov s TRD s ketaminom prenesti na bolj specifičen problem – samomorilnost in možnosti hitrega zniževanja eksplicitne in implicitne samomorilne simptomatike. Opravljeni sta bili dve študiji. V prvi je 26 pacientov s TRD prejelo enkratni odmerek ketamina (0,5 mg/kg raztopine ketamina v FR). Eksplicitne samomorilne težnje pacientov z MADRS so bile testirane 2 uri pred aplikacijo in 24 ur po njej. Testiranje za implicitno samomorilno mišljenje z računalniškim testom, imenovanim implicitni test asociacij (angl. *Implicit Association Test*, IAT), je naknadno opravilo še 10 pacientov. Rezultati MADRS so bili 24 ur po infuziji ketamina nižji za povprečno 2,08 točke na točkovni lestvici 0–6, od tega je 81 % pacientov prejelo oceno 0. Po aplikaciji ketamina so bile uspešno znižane tudi implicitne asociacije. V drugi študiji so preizkusili uspešnost večkratnih aplikacij ketamina na znižanje samomorilnosti. Rezultati MADRS so pri pacientih ostali znižani 12 dni (16).

Diazgranados in sodelavci so v podobni študiji na 33 pacientih z diagnozo depresije merili učinek enkratne i. v. aplikacije ketamina na obseg pacientove depresivne simptomatike in samomorilnih misli z lestvicami MADRS, HDRS, z lestvico samomorilnih misli (angl. *Scale for Suicide Ideation*, SSI) in z Beckovo lestvico depresije (angl. *Beck Depression Inventory*, BDI). Izboljšanje depresivne simptomatike in zmanjšan obseg samomorilnih misli so zabeležili 40 minut po infuziji ketamina, učinek je trajal približno 4 ure (17).

Obe zgoraj omenjeni študiji sta bili opravljene na pacientih, ki niso bili akutno ogroženi zaradi svoje samomorilne simptomatike, zato so bile meritve v omenjenih študijah bolj odraz izboljšanja kroničnih samomorilnih teženj kot zmanjšanja akutne samomorilnosti.

Larkin in Beautrais sta svojo študijo izvedla v urgentni ambulanti, kjer sta preiz-

kušala vpliv ketamina na paciente, ki so bili pripeljeni v urgentno oskrbo zaradi akutne samomorilne ogroženosti. 14 pacientov je prejelo 0,2 mg/kg telesne teže v bolusu v 1–2 minutah. Z MADRS je bil izmerjen tako akutni antidepresivni kot učinek na samomorilnost bolusa ketamina. Že 40 minut po aplikaciji ketamina je pri vseh udeležencih prišlo do občutnega zmanjšanja akutne samomorilnosti, antidepresivni učinek ketamina pa je bil izmerjen po približno 80 minutah. Zmanjšanje akutne samomorilne ogroženosti je trajalo več kot 10 dni (18).

ALTERNATIVNE MOŽNOSTI APLIKACIJE

Vse do sedaj omenjene študije so se osredotočale predvsem na delovanje i. v. aplikacij ketamina. Nekaj drugih študij pa se je posvetilo možnostim alternativnih poti aplikacije ketamina, ki bi bile uporabnikom bolj prijazne in dostopne.

Oralna aplikacija

Kljub zgolj 20 % biološki aktivnosti oralno zaužitega ketamina bi bila ta oblika aplikacije veliko lažja in bolj varna za same uporabnike, ki bi ketamin v obliki tablet ali kapsul lahko zaužili sami doma, poleg tega pa tudi manj obremenjujoča za zdravstvene delavce. Irwin in Iglewicz sta v svoji študiji preizkusila učinkovitost oralne administracije 0,5 mg/kg ketamina dnevno, 28 dni, pri paliativnih pacientih. Študijo je pričelo 14 pacientov s simptomi depresije in anksioznosti, izmerjenih z lestvico bolnišnične anksioznosti in depresije (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), zaključilo pa 8 (4 pacienti so odstopili po 14 dneh zaradi neodzivnosti na terapijo, 2 pa zaradi sprememb v psihičnem in fizičnem stanju, nepovezanih z administracijo ketamina). Vseh 8 udeležencev, ki je študijo dokončalo, je beležilo merljivo znižanje simptomov depresije in anksioznosti na HADS. Kljub temu, da je šlo za paliativne paciente, je bil pojav stranskih učinkov

relativno majhen (diareja, nespečnost, atak-sija) (19).

Intranazalna aplikacija

Lapidus in sodelavci so pri 20 pacientih z depresijo izvedli dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo, kjer so sodelujoči prejeli bodisi 50 mg intranazalnega ketamina bodisi FR. Po 24 urah so s pomočjo MADRS izmerili zmanjšanje simptomov depresije pri pacientih, ki so prejeli ketamin (20). Stranski učinki in vpliv intranazalnega ketamina na hemodinamsko stabilnost pacientov so bili veliko manjši kot pri i. v. aplikaciji, vendar je bila manjša tudi učinkovitost intranazalne aplikacije (21).

VARNOST IN STRANSKI UČINKI KETAMINA

Ketamin je že več kot 50 let uspešen in učinkovit disociativen anestetik in analgetik. Na področju nevropsihatrije je bila leta 2007 opravljena študija, kjer so Perry in sodelavci opazovali stranske učinke in vplive večkratnih subanestetičnih odmerkov ketamina na psihični status. Od 450 sodelujočih so spremembe v psihičnem statusu opazili zgolj pri 10, in sicer so se nekateri stranski učinki kot npr. močna sedacija in akutna disforija pojavili med samo aplikacijo infuzije in izzveneli do konca dneva. Le trije sodelujoči so zabeležili dolgotrajnejše stranske učinke, kot so utrujenost, slabost, glavobol, nočne more/žive sanje, in sicer več tednov po infuziji. Pri nobenemu od sodelujočih se ni razvila odvisnost oziroma želja po zlorabi ketamina (22).

Redna uporaba ketamina naj bi vplivala na posameznikove spominske sposobnosti. Pravzaprav naj bi imel že enkratni odmerek negativen vpliv na delovni, epizodični in semantični spomin pri zdravih posameznikih, vendar je učinek zgolj kratkotrajen in naj bi izzvenel po treh dneh (23, 24). Študija na rekreativnih uporabnikih ketamina, tako rednih kot tistih, ki so ketamin jemali zgolj občasno, pa naj bi pod-

prla dokaze živalskih študij o negativnem vplivu blokatorjev NMDA receptorjev na spominske sposobnosti, ki je ob redni kronični uporabi dolgotrajen (24). Vseeno se je treba zavedati, da so v študijah z rekreativnimi uporabniki ketamina v večini vključeni posamezniki, ki uporabljajo več kot zgolj eno vrsto psihoaktivnih snovi, zato je vplive na spominske sposobnosti težko pripisati izključno uporabi ketamina.

ZAKLJUČEK

Ketamin in ostali antagonisti NMDA receptorjev se kažejo kot obetavna alternativa že obstoječim antidepressivom, s prednostjo predvsem pri hitrem nastopu terapevtskega učinka in odzivnosti pri bolnikih z odpor-nimi oblikami depresije. Večina omenjenih študij je bila opravljena na veliko premajhnem številu posameznikov, da bi lahko iz njih sklepali o dejanski učinkovitosti zdravljenja večje populacije. Zaradi majhnega števila študij so omejeni tudi podatki glede dolgoročne učinkovitosti zdravljenja depresije s ketaminom in obsežnostjo neželenih učinkov. Študije kažejo učinkovitost predvsem v smislu akutnega izboljšanja depresivnih simptomov po enkratni aplikaciji ketamina, vendar so učinki kratkotrajni. Večkratne aplikacije ketamina pa kažejo le delno učinkovitost, zato se odpira pomembno vprašanje, kako doseči dolgotrajen antidepressiven učinek ketamina. Ena izmed obetavnih možnosti je iskanje alternativnih poti aplikacije ketamina, ki bi potencialno lahko vplivale na dolgotrajnejšo zmanjšanje depresivne simptomatike. Večina študij se namreč poslužuje i. v. aplikacije ketamina, ki sicer dosega zelo hiter, a kratkotrajen učinek. Ravno ta hiter nastop delovanja nakazuje možnost uporabe ketamina v akutni fazi zdravljenja depresije, zlasti pri akutno samomorilno ogroženih pacientih, kjer je hitro in uspešno zdravljenje življenjskega pomena. Potrebne bodo tudi nadaljnje študije, ki bi pokazale, ali je mogoče akutno izboljšanje depresivne simptomatike

oz. zmanjšanja samomorilnih misli dolgoročno ohraniti s pomočjo kombiniranja ketamina in drugih psihofarmakoloških in psihosocialnih intervencij. Potrebne bodo nadaljnje raziskave glede možnosti zdravljenja TRD s ketaminom kot monoterapijo ali kombinirano terapijo z EKT, saj nekatere študije kažejo pomembno zmanjšanje

depresivne simptomatike po i. v. aplikaciji ketamina pri pacientih s TRD, ki se na druge oblike zdravljenja niso odzvali. Ketamin torej ponuja veliko možnosti za razvoj zdravljenja različnih oblik depresij, vendar bodo nadaljnje raziskave pokazale dejanski obseg njegovih terapevtskih zmožnosti.

LITERATURA

1. Pregelj P, Kores-Plesničar B, Tomori M, et al. Psihijatrija. Ljubljana: Psihijatrična klinika; 2013.
2. Sayers J. The world health report 2001 – Mental health: new understanding, new hope. *Bull World Health Organ.* 2001; 79 (11): 1085.
3. Iadarola ND, Niciu MJ, Richards EM, et al. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015; 6 (3): 97–114.
4. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence.* 2012; 6: 369–88.
5. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA.* 2004; 292 (3): 338–43.
6. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, et al. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7 (5): 426–37.
7. Price RB, Shungu DC, Mao X, et al. Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: relationship to treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2009; 65 (9): 792–800.
8. White PF, Ham J, Way WL, et al. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology.* 1980; 52 (3): 231–9.
9. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci.* 1982; 71 (5): 539–42.
10. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg.* 2004; 99 (2): 482–95.
11. Noppers I, Niesters M, Aarts L, et al. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11 (14): 2417–29.
12. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2000; 47 (4): 351–4.
13. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63 (8): 856–64.
14. Ibrahim L, Diazgranados N, Luckenbaugh DA, et al. Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-D-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35 (4): 1155–9.
15. aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2010; 67 (2): 139–45.
16. Price RB, Nock MK, Charney DS, et al. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2009; 66 (5): 522–6.
17. Diazgranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71 (12): 1605–11.
18. Larkin GL, Beautrais AL. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14 (8): 1127–31.

19. Irwin SA, Iglewicz A, Nelesen RA, et al. Daily oral ketamine for the treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care: a 28-day open-label proof-of-concept trial. *J Palliat Med.* 2013; 16 (8): 958–65.
20. Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2014; 76 (12): 970–6.
21. Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Ionescu DF, et al. Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? *J Affect Disord.* 2014; 159: 56–61.
22. Perry EB Jr, Cramer JA, Cho HS, et al. Psychiatric safety of ketamine in psychopharmacology research. *Psychopharmacology (Berl).* 2007; 192 (2): 253–60.
23. Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction.* 2010; 105 (1): 121–33.
24. Curran HV, Monaghan L. In and out of the K-hole: a comparison of the acute and residual effects of ketamine in frequent and infrequent ketamine users. *Addiction.* 2001; 96 (5): 749–60.

Prispelo 27. 8. 2015

Maja Jakič¹, Katarina Šurlan Popovič²

Radiološka obravnava bolezensko spremenjenih bezgavk na vratu

Radiological Evaluation of Pathologically Altered Neck Lymph Nodes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bezgavke na vratu, rak glave in vratu, radiološke preiskovalne metode

Rak glave in vratu predstavlja približno 5 % vseh rakov, kar ga glede na pogostost pojavljanja uvršča na 6. mesto. V Sloveniji vsako leto zbolijo približno 450 ljudi. Najpogostejše mesto zasevanja raka glave in vratu so bezgavke na vratu, ki predstavljajo kar 40 % vseh človekovih bezgavk. Kot prva radiološka preiskovalna metoda se pri sumu na bolezensko spremenjene bezgavke uporablja ultrazvočna preiskava, ki je hitro dostopna in preiskovanca ne obremeni z ionizirajočim sevanjem. Za postavitev diagnoze in določitev stadija bolezni je zlati standard v radiološki diagnostiki računalniška tomografija, pri kateri z upoštevanjem radioloških kriterijev, kot so velikost in oblika bezgavke, prisotnost osrednje nekroze in širjenje tumorja preko kapsule bezgavke, z visoko občutljivostjo in specifičnostjo prepoznamo maligne bezgavke. Vedno bolj pa se uveljavljajo tudi druge preiskovalne metode, kot sta magnetna resonanca in pozitronska emisijska tomografija v kombinaciji z računalniško tomografijo. Namen prispevka je prikazati prednosti in slabosti radioloških preiskovalnih metod ter radiološke kriterije, ki se uporabljajo pri bolezensko spremenjenih bezgavkah na vratu.

ABSTRACT

KEY WORDS: neck lymph nodes, head and neck carcinoma, radiological methods

Head and neck cancer accounts for approximately 5% of all cancers, which makes it the sixth most common form of cancer in terms of its frequency of occurrence. In Slovenia approximately 450 people are diagnosed with this cancer every year. The most common head and neck cancer site of metastasis are lymph nodes in the neck, which account for 40% of all human lymph nodes. For examination of suspiciously altered lymph nodes ultrasound is the first radiological method used due to its accessibility and because the patients are not exposed to ionizing radiation. Computed tomography represents the gold standard for diagnosing and helps us to recognize malignant lymph nodes with high sensitivity and specificity depending on the specific radiological criteria such as size and shape of the lymph nodes, presence of intranodal necrosis and extracapsular spreading. Nowadays other radiological methods such as magnetic resonance imaging and positron emission tomography combined with computed tomography are gaining in value. The purpose of this paper is to demonstrate the advantages and disadvantages of radiological methods and to show the radiological features used for diagnosing altered neck lymph nodes.

¹ Maja Jakič, dr. med., Tovarniška ulica 16A, 4248 Lesce

² Doc. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; katarina.surlan@guest.arnes.si

UVOD

Bolezensko spremenjene bezgavke (BB) na vratu enostavno delimo na benigne in maligne, medtem ko etiološko BB lahko predstavljajo metastaze raka glave in vratu (RGV), so reaktivno povečane zaradi vnetja ali pa predstavljajo benigne neoplazme (1).

RGV predstavlja zelo heterogeno skupino bolezni, ki vključuje raka (1, 2):

- grla,
- nosne in ustne votline,
- žrela,
- žlez slinavk,
- področja lica in
- ščitnice.

RGV vključuje tudi limfome in zasevke predvsem raka dojke in pljuč. Predstavlja približno 5 % vseh rakov, kar ga glede na pogostost pojavljanja uvršča na 6. mesto (1, 3). V Sloveniji vsako leto zaradi RGV zbolijo približno 450 ljudi (3). Glavna etiološka dejavnika za nastanek RGV sta uživanje alkohola in kajenje tobaka. Okužba s humanim papiloma virusom (HPV) tipa 16 je pomembna za razvoj raka ustnega dela žrela, izpostavitvev ionizirajočemu sevanju pa za razvoj raka v področju ščitnice (1, 2). Pogosto mesto zasevanja naštetih rakov so prav bezgavke na vratu. Zasevki v bezgavkah predstavljajo pomemben napovedni dejavnik bolnikovega preživetja in so povezani z višjo stopnjo ponovitve maligne bolezni (1, 4).

ANATOMIJA BEZGAVKE

Kar 40 % vseh bezgavk v človeškem telesu se nahaja na področju glave in vratu (GV) (1). Bezgavke predstavljajo sekundarno limfatično tkivo, skozi katero potekajo limfni vodi, ki prinašajo limfo iz okolnih tkiv (5). Bezgavka je sestavljena iz skorje in središče ter je obdana s fibrozno kapsulo (1, 5). Od kapsule proti notranjosti je bezgavka pregrajena z vezivnimi pregradami (trabekulami) (1). Bezgavko lahko na podlagi limfocitov, ki v določeni plasti skorje prevladujejo, delimo na dve področji (5):

- področje B, ki se nahaja v zunanem delu skorje in v njem prevladujejo limfociti B, ter
- področje T, ki se nahaja v parakorteksu in kjer prevladujejo limfociti T.

Sinusi v sredici in v skorji so obdani s celicami retikuloendotelijskega sistema, ki so sposobne fagocitoze. Ko bezgavka izzove imunski sistem, nastane reaktivna hiperplazija (povečanje bezgavke). Morfološka ocena takšne reaktivne bezgavke pa je precej nezanesljiva zaradi velikih individualnih razlik (1, 6).

RADIOLOŠKE SLIKOVNE PREISKOVALNE METODE, KI JIH UPORABLJAMO ZA ODKRIVANJE BOLEZENSKO SPREMENJENIH BEZGAVK

Za oceno BB na vratu pred zdravljenjem, med njim in po njem se uporabljajo različne radiološke preiskovalne metode. Za postavitev diagnoze in določitev stadija bolezni se najpogosteje uporabljata CT in MRI, posebno vlogo ima tudi UZ. Katera bo prva radiološka preiskava, je v veliki meri odvisno od institucije, kjer preiskave potekajo. CT-preiskava vratu je še vedno metoda izbora, ker je hitra, kakovostna in lahko dostopna. Uporabljamo jo pri rakih grla in žrela ter pri vnetjih in bolezenskih procesih, ki zajamejo kostnino in hrustance. Po drugi strani pa ima CT-preiskava slabšo tkivno ločljivost, potrebna je uporaba jednega kontrastnega sredstva (KS), kakovost slike pa lahko motijo zobna polnila in tujki v slikanem delu telesa (1).

Ultrazvočna preiskava

UZ je pri otrocih in odraslih s sumom na BB na vratu prva radiološka preiskovalna metoda (7). Prednost UZ je v tem, da preiskovancev ne izpostavljam ionizirajočemu sevanju, preiskava pa je hitra in neinvazivna (8). S pomočjo sive UZ-skale in uporabo visokofrekvenčne linearne sonde si lahko

dobro prikažemo morfologijo bezgavke (7–9). To nam omogoča ločevanje med normalnimi, maligno spremenjenimi bezgavkami in bezgavkami, spremenjenimi zaradi drugega vzroka (slika 1) (8, 9). UZ-preiskava ima večjo občutljivost (97 %) kot palpacija vratu (73 %) ter večjo specifičnost (93 %), če jo združimo z UZ-vodeno tankoigelno aspiracijsko citološko preiskavo, še posebej pri bolnikih s predhodnim RGV in postradiacijsko fibrozo na področju vratu (10). Za prikaz BB lahko uporabimo tudi UZ-preiskavo s KS. Kot KS uporabimo mikromehurčke perfluorokarbonske ali dušikovega plina, ki delujejo kot ojačevalci signala in jih pri potovanju po krvnih žilah zaznamo kot utripajoče signale v temporalni osi (11, 12). UZ s KS ima prednost pred CT ali MR s KS pri bolnikih z ledvično odpovedjo ali preobčutljivostjo na jodno ali gadolinijevo KS (12). UZ-preiskava s KS nam omogoča oceno tkivne prekrvavitve v realnem času in s tem še večjo natančnost pri oceni bolezensko spremenjene bezgavke (9). V zadnjem času pa se omenja tudi uporaba UZ s KS za ločevanje med maligno in benigno spremenjenimi bezgavkami, saj naj bi bil pri maligno spremenjenih bezgavkah vrh KS zgodnejši v primerjavi z benigno spremenjenimi bezgavkami ($24,14 \pm 2,7$ sekunde pri maligno spre-



Slika 1. UZ-preiskava vratu pokaže bezgavki na vratu, ki po ultrazvočnih merilih ustrezata reaktivnim bezgavkama (označeni sta z belo puščico).

menjenih bezgavkah oz. $29,33 \pm 3,4$ sekunde pri benigno spremenjenih bezgavkah) (13).

Posebna metoda je UZ-elastografija, ki temelji na razmerju med togostjo/prožnostjo bezgavke na pritisk. To nam omogoča razlikovanje med maligno spremenjenimi bezgavkami, ki so bolj toge kot zdrave ali reaktivno spremenjene bezgavke (10, 14, 15). Ocenjuje se razmerje v togosti med tkivom interesa oz. tarčnim tkivom in referenčnim tkivom (16, 17). Vrednost razmerja, ki je večja od ena, nam pove, da ima tarčno tkivo večjo togost kot referenčno tkivo (17). Tan in sodelavci so v svoji študiji pokazali, da je pri razmerju togosti nad 1,5 občutljivost preiskave za ločevanje med maligno in benigno spremenjenimi bezgavkami 92,5 %, specifičnost pa 53,4 % (18). Specifičnost in natančnost elastografije sta po dosedanjih raziskavah nizki, zato so potrebne še nadaljnje izboljšave, ki bodo omogočile uporabo te metode tudi v vsakodnevni klinični praksi (19).

Računalniška tomografija

CT je zlati standard v diagnostiki sprememb v področju GV. CT-preiskava vratu mora biti narejena z jodnim KS in imeti dobro kontrastnost mehkih tkiv. Z določeno prostornino KS in ustrezno zakasnitvijo začetka slikanja po dovajanju KS zagotovimo obarvanje bolezenskih struktur in vratnega žilja hkrati. Na ta način lahko ločimo BB od normalnih žilnih struktur na vratu (1).

Priporočena je uporaba KS v obliki intravenskega bolusa 80–120 ml s hitrostjo 1–2 ml/s. Pred začetkom slikanja po dovajanju KS je potrebna še zakasnitev za 80–100 sekund, ki ji sledi hitra infuzija fiziološke raztopine. Pri ocenjevanju sprememb na področju GV uporabljamo 5 mm debele aksialne reze, ki segajo od področja zgornjega dela frontalnega sinusa do vrha pljuč, v smeri od glave navzdol. S tem zmanjšamo možnost nastanka artefaktov na ravni prsnega koša, ki nastanejo zaradi uporabe KS. Polje, ki ga pregledujemo, mora biti najmanjše možno, s čimer izboljšamo prostorsko



Slika 2. CT-preiskava s kontrastnim sredstvom v transverzalni ravnini pokaže reaktivno bezgavko ob desni jugularni veni (označena je z belo puščico).

ločljivost. Dobljene slike nato rekonstruiramo v 3 mm tanke rezine za oceno ustnega dela žrela oz. 2 mm tanke rezine za oceno spodnjega dela žrela in grla (slika 2) (1).

Dodatno diagnostično orodje je lahko tudi perfuzijski CT (pCT), ki nam omogoča oceno tkivne prekrvavitve in prepustnosti žilja. S tem ocenimo povečano angiogenezo v preiskovanem področju, ki je značilna za BB in RGV (1, 20, 21).

Magnetna resonanca

MRI se v področju GV izvaja rutinsko pri magnetnem polju jakosti 1,5 T in 3 T. Pri MRI-preiskavi je pomembna pravilna izbira in namestitev površinske kombinirane tuljave glava-vrat, s čimer se izognemo artefaktom premikanja in pretoka krvi v velikih vratnih arterijah (1).

Uporabimo rezine debeline 3–4 mm, med katerimi ni razmika ali je le-ta največ do 10 %. Izjemno pomembno je, da preiskava zajame celoten vrat in tako ne spregledamo malignih sprememb v bezgavkah. Pregledovalno okno naj bo velikosti 20–22 cm in matrica 512 × 512 (256 × 256) pikslov (1).

Protokol MRI-preiskave mora poleg T1- in T2-poudarjene sekvence spinskega odmeva (angl. *spin echo*, SE) vključevati še sekvence hitrega spinskega odmeva

(angl. *fast spin echo*, FSE) z zabrisanim signalom maščobe, s katero prikažemo manjše bezgavke, ki so obdane z maščobnim slojem ali so v njegovi bližini. Preiskavo naredimo v vsaj dveh ravninah, transverzalni in koronarni. Preiskavo vedno zaključimo še s T1 SE-poudarjeno sekvenco z gadolinijevim kontrastnim sredstvom (GdKS) v dveh ravninah, od katerih je ena SE-sekvenca z zabrisanim maščevjem (1).

V protokol MRI-preiskave vratu so vključene tudi funkcionalne MRI-metode (1). Najpogosteje se uporablja difuzijsko MRI-slikanje (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI), ki nam na podlagi razlik v difuziji vode in sprememb mikrocirkulacije tkiva pomaga ločiti maligno tkivo od zdravega (1, 22). Poleg DWI lahko v protokol vključimo še protonsko magnetnoresonančno spektroskopijo (MRS), s katero določimo koncentracijo posameznih metabolitov, in dinamično kontrastno MRI-preiskavo (angl. *dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging*, DCE-MRI), s katero kvalitativno in kvantitativno ocenimo tumorsko prekrvavitev in angiogenezo v maligno spremenjenih bezgavkah na vratu (23).

V zadnjem času se za odkrivanje BB vedno bolj uveljavlja tudi MRI-limfografija, pri kateri kot KS uporabljamo z dekstranom prevlečene ultra majhne superparamagnetne delce železovega oksida (angl. *ultra-small superparamagnetic iron oxide*, USPIO), ki se počasi kopičijo v retikuloendotelijskem sistemu v bezgavkah (1, 24). Majhne delčke železovega oksida privzamejo makrofagi v zdravih bezgavkah (25). Za prikaz bezgavk z USPIO uporabljamo T2 SE-poudarjeno sekvenco, ki nam pokaže predele, kjer so makrofagi v zdravih bezgavkah privzeli železov oksid, kot področja znižanega signala. Nasprotno pri tumorsko spremenjenih bezgavkah tumor spreminja arhitekturo bezgavke in nadomešča makrofage. Posledično tumorsko spremenjene bezgavke ohranijo visok signal tudi po vnosu USPIO (1, 25). MR-limfografija se v vsakdanji klinični praksi

še ne uporablja, temveč je na voljo zgolj v raziskovalne namene.

Pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo

Pozitronska emisijska tomografija (PET) je nuklearna preiskovalna metoda, ki jo v področju vratu uporabljamo v kombinaciji s CT (PET-CT) (26). Kot sledilec najpogostejše uporabljamo s fluorom označeno fluorodeoksiglukoza (18F-FDG), ki se kopiči v tkivih s povečanim metabolizmom (27). Raziskave so pokazale, da je PET-CT visoko občutljiva in specifična metoda za odkrivanje maligno spremenjenih bezgavk na področju vratu pri RGV (27–30). Kljub temu da ima PET-CT visoko negativno napovedno vrednost, se lahko zgodi, da manjših sprememb ne zaznamo. Zato se pri bolnikih s klinično negativnimi bezgavkami na vratu ne smemo zanašati le na izvid ene slikovne metode, temveč je potrebna kombinacija več slikovnih metod (28, 31). Se je pa PET-CT izkazal kot bolj občutljiva (83–100 %), specifična (78–98 %) in natančna (81–90 %) metoda za odkrivanje BB na vratu v primerjavi s CT in MRI (32). Danes se v odkrivanju BB na vratu vse bolj uveljavlja tudi PET v kombinaciji z MRI (PET-MRI), ki nam zaradi boljše ločljivosti omogoča še natančnejšo razmejitve tumorskega tkiva v bezgavkah in v preostalih tkivih na vratu kot PET-CT (33, 34).

Primerljivost posameznih slikovnih preiskovalnih metod za odkrivanje bolezensko spremenjenih bezgavk na področju vratu

Yoon in sodelavci so naredili primerjavo med občutljivostjo, specifičnostjo in natančnostjo UZ, CT, MRI in PET-CT za odkrivanje maligno spremenjenih bezgavk na vratu pri ploščatoceličnem RGV. Ugotovili so, da med omenjenimi slikovnimi preiskovalnimi metodami ni statistično pomembnih razlik, se pa občutljivost močno poveča, če naštetih metode kombiniramo (35).

RADIOLOŠKE ZNAČILNOSTI BOLEZENSKO SPREMENJENIH BEZGAVK NA VRATU **Določitev stadija bolezni**

Določitev stadija bolezni bezgavke je pomembna za oceno razširjenosti same bolezni (1). Zaradi napak pri določitvi stadija, ki nastajajo ob izključno palpaciji bezgavke, sta AJCC (angl. *American Joint Committee on Cancer*) in Mednarodno združenje proti raku (angl. *Union for International Cancer Control*, UICC) že leta 1987 predlagala razdelitev AJCC za določanje stadija bezgavk, s katerim bi zmanjšali možnost nastanka teh napak (tabela 1) (1, 36, 37). Razdelitev AJCC se uporablja za določitev stadija pri vseh RGV, razen pri raku nosnega dela žrela in ščitnice, pri katerih se stadij določa drugače (1).

Tabela 1. Določitev stadija bolezni bezgavke na vratu z razdelitvijo AJCC (angl. *American Joint Committee on Cancer*) (1, 36, 37).

Stadij	Opis
Nx	bezgavk klinično ne moremo oceniti
N0	v bezgavkah ni metastaz
N1	samostojna ipsilateralna metastaza v bezgavki velikosti 3 cm ali manj v največjem premeru
N2a	samostojna ipsilateralna metastaza v bezgavki velikosti 3–6 cm v največjem premeru
N2b	multiple ipsilateralne metastaze v bezgavkah, od katerih nobena ne presega 6 cm v največjem premeru
N2c	bilateralne ali kontralateralne metastaze v bezgavkah, od katerih nobena ne presega 6 cm v največjem premeru
N3	metastaze v bezgavkah so večje od 6 cm v največjem premeru

Radiološke preiskovalne metode predstavljajo pomemben temelj za določanje stadija bolezni bezgavk, na podlagi katerega se uvede ustrezno zdravljenje in predvidi njegova uspešnost. Metastaze v bezgavkah delimo v dve veliki skupini, in sicer na klinične in skrite metastaze. Slednje delimo še na tiste, ki jih lahko zaznamo s tradicionalnimi histološkimi metodami (npr. z barvanjem), in na tiste, ki jih lahko zaznamo le z imunohistokemijsko in molekularno analizo (submikroskopske metastaze). Klinične metastaze lahko prikažemo z radiološkimi preiskovalnimi metodami, za prikaz skritih pa le-te še niso popolnoma zanesljive. Lažno pozitiven rezultat CT- ali MRI-preiskave pa lahko vodi v radikalno ali selektivno resekcijo vratu, ki je povezana z večjo obolevnostjo in smrtnostjo (1).

Računalniškotomografske in magnetnoresonančne značilnosti bolezensko spremenjenih bezgavk na vratu

Pri radiološki oceni BB smo pozorni na velikost in obliko bezgavke, njeno notranjo arhi-

tekturo, ki vključuje nekrotična področja, in širjenje tumorja preko kapsule bezgavke (1).

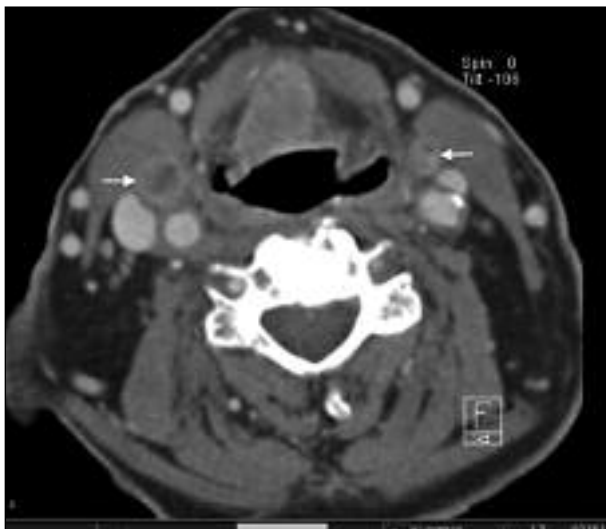
Velikost bezgavke je eno najpomembnejših diagnostičnih meril malignosti. Bezgavka v regiji II v svojem najmanjšem premeru ne sme presegati 8–9 mm oz. bezgavka kjerkoli drugje na vratu ne sme presegati 7–8 mm (slika 3a, 3b) (1, 38).

Pomembna je tudi oblika bezgavke. Zdrava bezgavka je ovalne oz. fižolaste oblike, medtem ko okrogla oblika z nepravilnimi robovi kaže na prisotnost maligno spremenjene bezgavke (1, 38, 39).

Nekroza bezgavke je najbolj specifičen (90–100%) radiološki znak za določanje prisotnosti maligne bolezni v bezgavkah. Nekroza je pogostejša pri večjih bezgavkah, medtem ko jo najdemo le v 10–33% bezgavk, manjših od 1 cm (1, 39). Z radiološkimi preiskovalnimi metodami zaznamo le nekroze, večje od 3 mm (40). Nekroza je na CT-preiskavi hipodenzna in ima na MRI T2-poudarjeni sekvenci hiperintenziven signal (1, 39, 40). Za maligno spremenjeno bezgavko na vratu je značilna porušena notranja



Slika 3. CT-preiskava v transverzalni (a) in koronarni (b) ravnini pri bolniku s karcinomom v področju glave in vratu odkrije veliko maligno spremenjeno bezgavko v regiji II, ki se obarva po dovajanju kontrastnega sredstva in infiltrira priležni karotidni prostor (označena je z belo puščico).

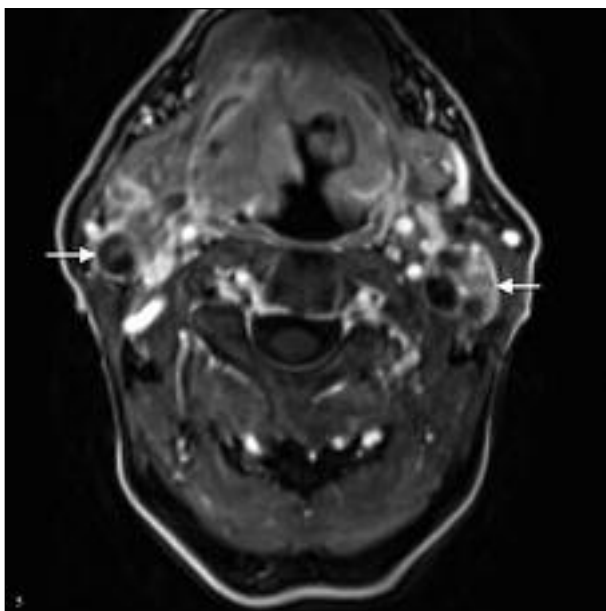


Slika 4. Na CT-preiskavi s kontrastnim sredstvom sta obojestransko v regiji III vidni maligno spremenjeni bezgavki okrogle oblike z osrednjo nekrozo (označeni sta z belima puščicama).

arhitektura bezgavke, ki pa se pojavlja tudi pri limfomih v 14 % in benigno spremenjenih bezgavkah v 9 % (slika 4) (1).

Kalcinacije v bezgavkah na vratu so značilne za papilarni in medularni rak ščitnice, lahko pa se pojavljajo tudi pri adenokarcinomih, kot posledica zdravljenja limfoma in pri tuberkulozi (39).

Pomembna lastnost maligno spremenjenih bezgavk je širjenje tumorja preko kapsule bezgavke, kar pogosto vidimo pri metastazah ploščatoceličnega karcinoma in limfomov. Na širjenje tumorja preko kapsule bezgavke pomislimo, ko na CT ali MRI vidimo neravne robove bezgavke, nepravilno obarvanje kapsule bezgavke po dovajanju



Slika 5. MRI-preiskava vratu na T1-poudarjeni sekvenci s kontrastnim sredstvom pri bolniku s karcinomom žrela pokaže dve maligno spremenjeni bezgavki obojestransko v regiji III. Bezgavki sta povečani in okrogli z osrednjo nekrozo (označeni sta z belo puščico). Solidni del bezgavke ima ojačitev signala po dodatku kontrastnega sredstva.

KS in infiltracijo okolnega maščobnega tkiva ali mišic (slika 5). S povečanjem velikosti bezgavke se poveča tudi tveganje za širjenje tumorja preko kapsule bezgavke. Nedavno vnetje bezgavke, operacija na tem področju ali obsevanje lahko dajo lažno pozitivni videz ekstrakapsularnega širjenja tumorja pri uporabi radioloških preiskovalnih metod (1).

Na DWI-preiskavi imajo maligno spremenjene bezgavke zaradi visoke celičnosti v centralni nekrozi zvišan signal, na izračunanih mapah ADC (angl. *apparent diffusion coefficient*) pa je signal znižan (1). S pomočjo map ADC lahko z visoko občutljivostjo in specifičnostjo ločimo med malignimi in benignimi bezgavkami (slika 6) (1, 41). Z MRS v malignih bezgavkah najdemo visoke vrednosti holina in kreatina (23). Obe preiskavi sta izvedljivi le za bezgavke velikosti do 9 mm^3 , saj pri večjih prihaja do slabšega signala, artefaktov zaradi premikanja in močnega lipidnega signala (1).

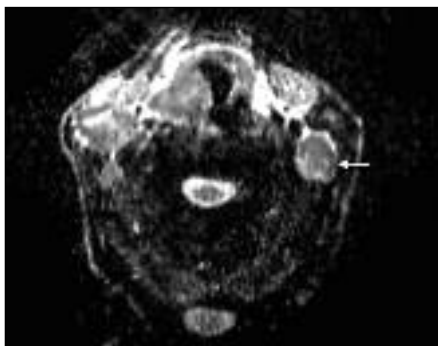
Ultrazvočne značilnosti bolezensko spremenjenih bezgavk na vratu

Z UZ-preiskavo ločimo maligne bezgavke od zdravih na podlagi njihove:

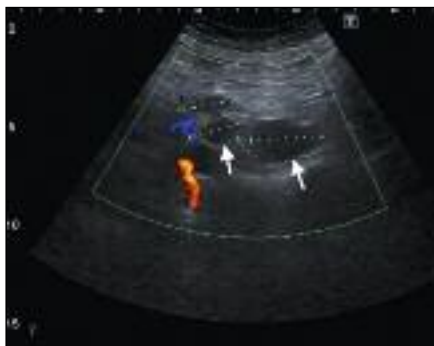
- velikosti,

- oblike,
- robov,
- notranje arhitekture (kalcinacije, nekroze) in
- prisotnosti ter izgleda hilusa.

Velikost bezgavke je eno pomembnih meril za določanje malignosti. Načeloma velja, da večja kot je bezgavka, večja je verjetnost za njeno malignost. Obliko bezgavke določamo z izračunom razmerja med premerom dolge in kratke osi bezgavke (8, 9). Z uporabo barvnega dopplerskega UZ si prikažemo prekrvavitvev bezgavke, ki je v maligno spremenjenih bezgavkah povečana (7, 8, 10, 42). Za maligno spremenjene bezgavke na UZ velja, da so hipoehogene (razen metastatske bezgavke papilarnega karcinoma ščitnice, ki so hiperehogene), brez maščobnega hilusa, okrogle oblike z razmerjem med kratko in dolgo osjo, večjim kot 0,5, in z značilno povečano prekrvavitvijo periferno oz. kapsularno, z avaskularnimi predeli ter aberantnim žiljem (1, 9, 10, 20, 21, 43, 44). Prav tako so za maligno spremenjeno bezgavko značilni tudi neravni in neostri robovi, ki so znak širjenja tumorja preko kapsule bezgavke (slika 7) (10). UZ nam omogoča tudi prepoznavo kalcinacij v bezgavkah, ki so sicer pri maligno spremenjenih



Slika 6. Na mapi ADC (angl. *apparent diffusion coefficient*) difuzijskega MRI-slikanja (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) je viden znižan signal v področju maligno spremenjene bezgavke (označena je z belo puščico).



Slika 7. UZ-preiskava pokaže maligno spremenjeni bezgavki, ki sta povečani, nepravilne oblike in robov (označeni sta z belo puščico).

bezgavkah redke (razen pri papilarnem in medularnem raku ščitnice), ter bezgavk z osrednjo nekrozo, ki je značilna za maligno spremenjene bezgavke (8–10). Za maligne bezgavke je na UZ-elastografiji značilno, da so trše kot benigne bezgavke in imajo bolj heterogen vzorec s področji brez elastičnega signala (14).

ZAKLJUČEK

Za RGV vsako leto v Sloveniji zbolijo 450 ljudi, pogosto mesto zasevanja RGV pa so bez-

gavke na vratu. Za odkrivanje BB na vratu uporabljamo različne radiološke preiskovalne metode. Katera metoda je uporabljena kot prva, je v veliki meri odvisno od institucije, kjer diagnostika poteka. Kot prvo metodo največkrat uporabimo UZ, zlati standard pa predstavlja CT, ki je najbolj dostopna preiskava. Glede na potrebe lahko opravimo tudi MRI ali PET-CT. Največkrat omejene preiskovalne metode uporabimo v kombinaciji, saj s tem povečamo njihovo občutljivost in specifičnost.

LITERATURA

1. Bisdas S, Vogl TJ. Cervical adenopathy and neck masses. In: Haaga JR, Boll D, eds. CT and MRI of the Whole Body. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p. 369–671.
2. Plavc G, Verk T, Strojan P. Ponovno obsevanje bolnikov z recidivom ali drugim primarnim karcinomom glave in vratu: prikaz dveh primerov. *Zdrav Vestn.* 2014; 83: 819–25.
3. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T. Rak v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 2007; 76: 775–80.
4. Burusapat C, Jarungroongruangchai W, Charoenpitakchai M. Prognostic factors of cervical node status in head and neck squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2015; 13 (1): 51.
5. Katakai T, Hara T, Sugai M, et al. Lymph node fibroblastic reticular cells construct the stromal reticulum via contact with lymphocytes. *J Exp Med.* 2004; 200 (6): 783–95.
6. Sumi M, Van Cauteren M, Nakamura T. MR microimaging of benign and malignant nodes in the neck. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 186 (3): 749–57.
7. Gov-Ari E, Leann Hopewell B. Correlation between pre-operative diagnosis and post-operative pathology reading in pediatric neck masses – a review of 281 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015; 79 (1): 2–7.
8. Osanai H, Kuroiwa H, Uchida K, et al. Sonographic appearances of cervical lymph nodes in healthy young Japanese adults: Association with age, sex, and body mass index. *J Clin Ultrasound.* 2015; 43 (5): 295–301.
9. Slaisova R, Benda K, Jarkovsky J, et al. Contrast-enhanced ultrasonography compared to gray-scale and power doppler in the diagnosis of peripheral lymphadenopathy. *Eur J Radiol.* 2013; 82 (4): 693–8.
10. Ying M, Bhatia KS, Lee YP, et al. Review of ultrasonography of malignant neck nodes: greyscale, Doppler, contrast enhancement and elastography. *Cancer Imaging.* 2014; 13 (4): 658–69.
11. Ito K, Noro K, Yanagisawa Y, et al. High-accuracy ultrasound contrast agent detection method for diagnostic ultrasound imaging systems. *Ultrasound Med Biol.* 2015; 41 (12): 3120–30.
12. Knipe H, Czarniecki M. Contrast-enhanced ultrasound [internet]. *Radiopaedia* [citirano 2015 Nov 24]. Dosegljivo na: <http://radiopaedia.org/articles/contrast-enhanced-ultrasound-2>
13. Dudau C, Hameed S, Gibson D, et al. Can contrast-enhanced ultrasound distinguish malignant from reactive lymph nodes in patients with head and neck cancers? *Ultrasound Med Biol.* 2014; 40 (4): 747–54.
14. Bhatia KS, Cho CC, Tong CS, et al. Shear wave elasticity imaging of cervical lymph nodes. *Ultrasound Med Biol.* 2012; 38 (2): 195–201.
15. Choi YJ, Lee JH, Baek JH. Ultrasound elastography for evaluation of cervical lymph nodes. *Ultrasonography.* 2015; 34 (3): 157–64.

16. Havre RF, Waage JR, Gilja OH, et al. Real-time elastography: strain ratio measurements are influenced by the position of the reference area [internet]. *Ultraschall Med.* 2011 [citirano 2015 Nov 24]. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21667433>
17. Bhatia KS, Lee YY, Yuen EH, et al. Ultrasound elastography in the head and neck. Part I. Basic principles and practical aspects. *Cancer Imaging.* 2013; 13 (2): 253–9.
18. Tan R, Xiao Y, He Q. Ultrasound elastography: Its potential role in assessment of cervical lymphadenopathy. *Acad Radiol.* 2010; 17 (7): 849–55.
19. Bhatia KS, Cho CC, Yuen YH, et al. Real-time qualitative ultrasound elastography of cervical lymph nodes in routine clinical practice: interobserver agreement and correlation with malignancy. *Ultrasound Med Biol.* 2010; 36 (12): 1990–7.
20. Preda L, Calloni SF, Moscatelli ME, et al. Role of CT perfusion in monitoring and prediction of response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 917150.
21. Petralia G, Bonello L, Viotti S, et al. CT perfusion in oncology: how to do it. *Cancer Imaging.* 2010; 10: 8–19.
22. Thoeny HC, De Keyzer F, King AD. Diffusion-weighted MR imaging in the head and neck. *Radiology.* 2012; 263 (1): 19–32.
23. Bisdas S, Baghi M, Huebner F, et al. In vivo proton MR spectroscopy of primary tumours, nodal and recurrent disease of the extracranial head and neck. *Eur Radiol.* 2007; 17 (1): 251–7.
24. Choi SH, Moon WK. Contrast-enhanced MR imaging of lymph nodes in cancer patients. *Korean J Radiol.* 2010; 11 (4): 383–94.
25. Anzai Y, Prince MR. Iron oxide-enhanced MR lymphography: the evaluation of cervical lymph node metastases in head and neck cancer. *J Magn Reson Imaging.* 1997; 7 (1): 75–81.
26. Vidergar-Kralj B. Uvajanje preiskave PET/CT na Onkološkem inštitutu. *Onkologija.* 2008; 12 (1): 52–6.
27. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, et al. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med.* 1998; 25 (9): 1255–60.
28. Schöder H, Carlson DL, Kraus DH, et al. 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J Nucl Med.* 2006; 47 (5): 755–62.
29. Branstetter BF 4th, Blodgett TM, Zimmer LA, et al. Head and neck malignancy: is PET/CT more accurate than PET or CT alone? *Radiology.* 2005; 235 (2): 580–6.
30. Sun R, Tang X, Yang Y, et al. (18)F-FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Oral Oncol.* 2015; 51 (4): 314–20.
31. Sohn B, Koh YW, Kang WJ, et al. Is there an additive value of 18F-FDG PET-CT to CT/MRI for detecting nodal metastasis in oropharyngeal squamous cell carcinoma patients with palpably negative neck. *Acta Radiol.* 2015; pii: 0284185115587544.
32. Matthews A, Jayakar JP, Rosenblat J. The role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and staging of head and neck cancer. *UWOMJ.* 2011; 80 (2): 29–31.
33. Dance M, Chera B, Falchook A, et al. SU-C-BRA-02: Gradient based method of target delineation on PET/MR image of head and neck cancer patients. *Med Phys.* 2015; 42 (6): 3195.
34. Al-Nabhani KZ, Syed R, Michopoulou S, et al. Qualitative and quantitative comparison of PET/CT and PET/MR imaging in clinical practice. *J Nucl Med.* 2014; 55 (1): 88–94.
35. Yoon DY, Hwang HS, Chang SK, et al. CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Radiol.* 2009; 19 (3): 634–42.
36. Edge S, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer staging manual.* 7th ed. American Joint Committee on Cancer. New York: Springer-Verlag; 2010.
37. Sun J, Li B, Li CJ, et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 1291–313.
38. Feinmesser R, Freeman JL, Noyek AM, et al. Metastatic neck disease. A clinical/radiographic/pathologic correlative study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987; 113 (12): 1307–10.
39. Hoang JK, Vanka J, Ludwig BJ, et al. Evaluation of cervical lymph nodes in head and neck cancer with CT and MRI: tips, traps, and a systematic approach. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200 (1): 17–25.
40. Goh J, Lim K. Imaging of Nasopharyngeal Carcinoma. *Ann Acad Med Singapore.* 2009; 38 (9): 809–16.
41. Barchetti F, Pranno N, Giraldi G, et al. The role of 3 Tesla diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of benign versus malignant cervical lymph nodes in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 532095.

42. Zenk J, Bozzato A, Steinhart H, et al. Metastatic and inflammatory cervical lymph nodes as analyzed by contrast-enhanced color-coded Doppler ultrasonography: quantitative dynamic perfusion patterns and histopathologic correlation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005; 114 (1): 43–7.
43. Ahuja A, Ying M, Yuen YH, et al. Power Doppler sonography to differentiate tuberculous cervical lymphadenopathy from nasopharyngeal carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22 (4): 735–40.
44. Jones J, Gaillard F. Reactive vs malignant lymph nodes – ultrasound features [internet]. *Radiopaedia* [citirano 2015 Nov 24]. Dosegljivo na: <http://radiopaedia.org/articles/reactive-vs-malignant-lymph-nodes-ultrasound-features>

Prispelo 10. 9. 2015

Ingrid Požar¹, Matjaž Špan²

Trombozirana travmatska anevrizma veje aksilarne arterije z distalno embolizacijo pri amaterskem igralcu odbojke

Thrombotic Traumatic Aneurysm of the Axillary Artery Branch with Distal Embolization in an Amateur Volleyball Player

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: arterija *circumflexa humeri posterior*, travmatska anevrizma, ishemija zgornje okončine, tromboembolija, odbojka

Travmatska poškodba aksilarne arterije ali njenih vej z distalno embolizacijo v arterije roke je redka najdba, ki je opisana pri profesionalnih igralcih odbojke, bejzbola, tenisa in rokometu. Specifična mehanika gibanja ramenskega sklepa med tovrstno športno aktivnostjo (hiperabdukcija in zunanja rotacija zgornje okončine v povezavi z velikimi silami in vibracijami) je osnovni mehanizem za poškodbo žilne stene in nastanek anevrizme (t. i. travmatska anevrizma), ki pogosto delno ali popolnoma trombozira. Omenjena tromboza predstavlja nevarnost za distalno embolizacijo in posledično ishemijo roke, zato sta zgodnja diagnoza in zdravljenje bistvenega pomena. V prikazanem primeru predstavljamo 34-letnega amaterskega igralca odbojke, pri katerem je postopoma nastopila kritična ishemija desne zgornje okončine. S CT-angiografijo dominantne desne roke je bila odkrita zapora arterije *circumflexae humeri posterior* ter tik pod komolčno kotanjo še pomembno zožena arterija *radialis* in zaprta arterija *ulnaris*. Opravljena sta bila dva posega: sprva smo naredili embolektomijo radialne arterije, ki je bolnikovo simptomatiko bistveno izboljšala, in nato še eksploracijo aksilarne arterije, kjer je bila najdena in resecirana trombozirana anevrizma arterije *circumflexae humeri posterior*. Slednja je bila izvorno mesto distalnih tromboembolij po radialni in ulnarni arteriji.

ABSTRACT

KEY WORDS: posterior circumflex humeral artery, traumatic aneurysm, upper extremity ischemia, thromboembolism, volleyball

Traumatic injury of the axillary artery or its branches with distal embolization to the hand arteries is a rare finding, which is found in volleyball, baseball, tennis and handball players. The main mechanism for developing this vascular injury with local thrombosis (traumatic aneurysm) is a specific motion sequence of the shoulder seen during athletes' activity (hyperabduction and external rotation of the upper extremity in conjunction with powerful forces and vibration). Local thrombosis represents a risk for distal embolization leading

¹ Ingrid Požar, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ingrid.pozar@gmail.com

² Matjaž Špan, dr. med., MC Medicor, Polje 40, 6310 Izola

to hand ischemia; therefore, early diagnosis and treatment are essential to prevent it. In this case report, we present a 34-year-old amateur volleyball player with a critical right upper extremity ischemia. A CT angiography of the dominant right arm revealed an occlusion of the posterior circumflex humeral artery. Furthermore, a significant stenosis of the radial artery and occlusion of the ulnar artery was found distal to the cubital area. Two surgical procedures were performed. Firstly, embolectomy of the radial artery was performed, allowing the patient's symptoms to subside, followed by exploration of the axillary artery, during which the thrombotic posterior circumflex humeral artery aneurysm was found and excised. The latter has caused distal thromboembolic events in the radial and ulnar arteries.

UVOD

Ishemija roke kot posledica trombembolije arterij zgornje okončine ima pestro etiologijo. Pogosto sta v ospredju ateroskleroza in kardiogena trombembolija (1, 2). Pri športnikih pa zasledimo kot možen vzrok ishemije roke tudi poškodbo žilja (3–5). Poškodba aksilarne arterije ali njenih vej, posebno arterije *circumflexae humeri posterior* (ACHP), je redka najdba, ki je opisana pri mladih moških (2, 4, 6). Značilna je predvsem za profesionalne igralce odbojke, bejzbola, tenisa in rokometa (2, 7–11). Specifična mehanika gibanja ramenskega sklepa, zlasti hiperabdukcija in zunanja rotacija zgornje okončine, ki je povezana z velikimi silami in vibracijami, je pri omenjenih športih osnovni mehanizem za nastanek žilne poškodbe, ki se sčasoma lahko razvije v anevrizmo žile (1, 4, 10). Tovrstna travmatska anevrizma predstavlja nevarnost za distalno embolizacijo in posledično ishemijo roke, zato sta zgodnja diagnoza in zdravljenje bistvenega pomena (1, 2, 12, 13). Nema lokrat je omenjena bolezen pri športnikih spregledana, saj so njeni simptomi in znaki (bolečine v roki, parestezije, hladni prsti in okorelost prstov) pogosto pripisani nevrološkim in mišično-kostnim vzrokom (1, 10, 11, 13). Z zapoznelo diagnozo se povečuje tveganje za poškodbo tkiv roke zaradi ishemije in celo za nastanek možganske kapi (1, 14).

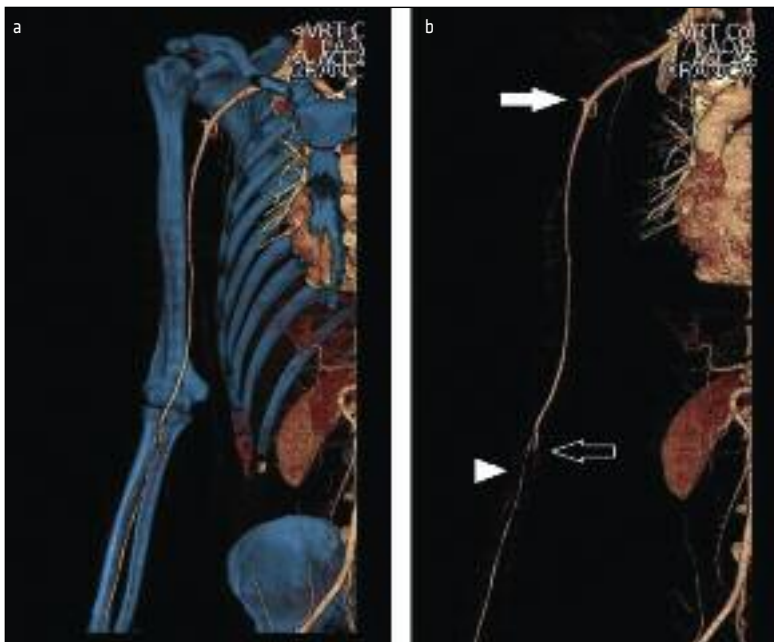
V prispevku predstavljamo bolnika s tovrstno patologijo (primer trombozirane

anevrizme ACHP z distalno embolizacijo pri igralcu odbojke), ki je bila do sedaj v strokovni literaturi opisana le nekajkrat (1, 2, 4, 5, 10, 11, 13, 14).

PRIKAZ PRIMERA

34-letni desnični amaterski igralec odbojke, je obiskal urgentno kirurško ambulantno zaradi bolečin v desni roki, ki so se po padcu na desnico še poslabšale. Bolnik je povedal, da je imel bolečine v roki že zadnja dva meseca, poleg tega pa je navajal tudi hladen ud in občutek mravljinčenja. Pred tem je bil zdrav, redne terapije ni prejemal.

Zaradi tovrstnih težav, ki so nakazovale na ishemijo roke, je bil preusmerjen v vaskularno ambulantno. Pri pregledu je izstopal patološki izvid desne roke: odsoten radialni in ulnarni pulz, podaljšan kapilarni povratek, hladnejša koža roke in zmanjšana groba mišična moč prstov. Pri bolniku je bila opravljena CT-angiografija (CTA) zgornjih okončin, ki je pokazala, da je bila desna arterija *subclavia* dobro kontrastno polnjena. Desna ACHP se je polnila v kratkem delu na odcepišču v dolžini 5–6 mm, nato pa je sledila nagla prekinitvev kontrasta – verjetno tromboza. V komolčni kotanji, pod odcepiščem, je bila desna arterija *radialis* pomembno zožena, desna arterija *ulnaris* pa 4 cm distalno od odcepišča zaprta, polnila se je šele povsem distalno, nad zapestjem, iz kolateralnih vej (slika 1).



Slika 1. CT-angiografija (CTA) desne zgornje okončine. Prikaz žilja s skeletom (a) in brez skeleta (b). a – topografski prikaz arterijskega žilja desne okončine v odnosu do kostnih struktur, b – s polno puščico je prikazan krn arterije *circumflexae humeri posterior* (ACHP) (trombozirana anevrizma ACHP), s prazno puščico je prikazan krn nepretočne arterije *ulnaris*, s konico puščice je prikazana pomembno zožena arterije *radialis*.

Po ugotovljeni kritični ishemiji desne roke zaradi zapore ulnarne arterije in pomembne zožitve radialne arterije je bila opravljena embolektomija arterij podlahti. Poseg je bil uspešen le pri radialni arteriji, iz katere so bile izvlečene stare in bele trombembolične mase. Pooperativen potek je bil brez zapletov, roka je bila dobro prekrvljena, klinični simptomi so izzveneli. Na kontrolnih pregledih je bil pulz arterije *radialis* prisoten, arterija *ulnaris* pa je ostala zaprta, njen pulz je bil nezaznaven. Bolniku sta bila uvedena acetilsalicilna kislina 100 mg in dalteparin 15.000 IE enkrat dnevno; prva za obdobje 6 mesecev, drugi pa za obdobje 6 tednov.

Po petih mesecih se je bolnik vrnil zaradi poslabšanja stanja (mrtvičenje desne roke, bolečine in občutek hladnejših prstov). Pojavile so se tudi pikčaste, črnikaste spremembe pod nohti. Podobne simptome je sedaj navajal tudi v levi roki. Zaradi suma

na sistemsko prizadetost žilja so bili opravljene diagnostični presejalni testi za vse trombofilne sistemske bolezni ter ponovna CTA zgornjih okončin. Vsi presejalni testi so izključili trombofilna obolenja. Slikovna diagnostika sindroma torakalnega izhoda ali patologije v levi roki ni prikazala. V desni okončini je bilo stanje podobno kot predhodno: okluzija ACHP – viden je bil krn dolg 3–4 mm, prehodna arterija *radialis*, ki je polnila zapestni lok, prehodna arterija *ulnaris* do nekaj cm nad zapestjem ter prehodna in nežna arterija *interossea*. Zaključili smo, da je kritična kronična ishemija roke lahko posledica opisane tromboze žile v ramenu (ACHP), ki bi lahko povzročala ponavljajočo se distalno embolizacijo v arterije zgornje okončine.

Z bolnikovo privolitvijo smo se odločili za eksploracijo trombozirane žile v pazdušni jami. Pri posegu je bila ugotovljena prisotnost anevrizmatsko razširjene ACHP, ki je

merila 1,2 cm v premeru in 4 cm v dolžino. V lumnu žile je bil prisoten tromb. Narejeni sta bili ligatura in resekcija omenjenega obolelega dela žile z namenom preprečitve ponovnih distalnih embolizacij.

RAZPRAVA

Nastanek travmatske anevrizme ACHP je pogojen predvsem z njenim anatomskim položajem v rami, odnosom do sosednjih struktur in specifično mehaniko gibanja sklepa, ki jo zasledimo pri odbojki. Podobna mehanika gibanja je sicer značilna tudi za druge športe – bejzbol in tenis, kjer je hiperabdukcija zgornje okončine, torej nad nivojem glave, pogosta. K sami poškodbi žile pripomorejo tudi velike sile in vibracije, ki delujejo na strukture ob sklepu (1, 8, 10, 11). Značilno se travmatska anevrizma ACHP pojavlja pogosteje v dominantni roki, saj je med športno aktivnostjo bolj obremenjena kot nasprotna, nedominantna roka (4).

Anatomsko je ACHP locirana v pazduhi. Predstavlja večjo vejo tretjega segmenta arterije *axillaris*, ki v svojem poteku zavije navzad skozi lateralno pazdušno okence in ovija vrat nadlahtnice (1, 4, 15, 16). Gibanje v ramenskem sklepu lahko to arterijo poškoduje, kar vidimo pri hiperabdukciji in zunanji rotaciji zgornje okončine. Pri tovrstnem gibu glava nadlahtnice pritiska na arterijo *axillaris* in razteguje njene veje. To je razvidno predvsem pri ACHP, saj v njenem odseku ovijanja okoli vratu nadlahtnice pride do raztegovanja arterije in posledično do prenosa traksijskih sil v področje njenega odcepišča. Slednje lahko privede do poškodbe notranje žilne plasti (intime) (1, 4, 10, 14).

Pri igralcu odbojke se med športno aktivnostjo neprestano ponavlja problematični vzorec gibanja – zamah iztegnjene roke navzgor nad glavo in nato sunkovit zamah navzdol. Posledica tega je kronična in ponavljajoča se travma žilne stene, ki se lahko odrazi kot hiperplazija intime, tromboza, stenoza ali travmatska anevrizma, ki je pogosto trombozirana. Nadaljnje sunkovito giba-

nje v rami predstavlja tveganje za ishemijo roke, saj pri hiperekstenziji okončine glavnica nadlahtnice pritisne na trombozirano anevrizmo ACHP in s silo iztisne tromb v bližnjo arterijo *axillaris* (retrogradna embolizacija). Drobni trombi, ki se izplavljajo iz anevrizme, povzročajo kronično embolizacijo v digitalne arterije in arterije podlahti (1, 4, 10, 14). Posledična ishemija roke se izrazi kot bolečina, parestezije, okorelost prstov, zmanjšana zmogljivost ter hladna in bleda roka (1, 10, 13, 17).

Zdravljenje anevrizme ACHP je odvisno od njene oddaljenosti od arterije *axillaris*. Če je začetni del ACHP nepoškodovan in brez trombov v dolžini vsaj 15 mm, je možen endovaskularni poseg – embolizacija arterije s kovinsko spiralo (angl. *coiling*). V nasprotnem primeru, ko je anevrizma ACHP blizu odcepišča, pa je nujen kirurški poseg, pri čemer se naredi ligaturo anevrizme. Rekonstrukcija žile v tem primeru ni potrebna. Kronične emboluse v distalnih arterijah se odstrani s transbrahialno embolektomijo (1, 10, 14). Poleg do sedaj omenjenega zdravljenja je svetovana kemoprofilaktična uporaba acetilsalicilne kisline 100 mg dnevno za šest mesecev in antikoagulantno zdravljenje za šest tednov (1, 10).

Po operativnem posegu je potrebna ustrezna rehabilitacija. Poln obseg aktivnih gibov v rami se svetuje šele po šestih tednih od operacije. Prognoza je dobra, saj se pričakuje popolno okrevanje, ki pa je lahko omejeno z daljšim časom do postavitve diagnoze. Zapoznena diagnoza lahko namreč na račun kronične okluzije prstnih arterij in drugih zaletov vodi v trajne posledice (1, 10).

Pri obravnavanem bolniku sta bili s CTA odkriti kronična zapora ACHP v dominantni roki ter okluzija in pomembna zožitev v arterijah podlahti. Sprva smo pomislili na sistemsko žilno obolenje, ki smo ga s presejalnimi diagnostičnimi preiskavami za sistemsko trombofilijo tudi izključili. Zaradi izražene klinične slike smo s kirurško embolektomijo arterije *radialis* najprej poz-

dravili kritično ishemijo roke. Zaradi ponovnega pojava kritične ishemije v roki po nekaj mesecih smo posumili, da gre lahko za distalno embolizacijo iz okludirane ACHP, ki je morda anevrizmatsko spremenjena in trombozirana. Sočasna prisotnost žilne lezije in distalnih embolusov je bila namreč skladna s podatki iz strokovne literature, ki napeljujejo na diagnozo trombozirane travmatske anevrizme ACHP z distalno embolizacijo zaradi športne aktivnosti oziroma t. i. *Mb. Volleyball*. Odločili smo se za ponovni kirurški poseg v višini pazduhe, kjer je bila najdena trombozirana anevrizma ACHP. Zaradi relativne bližine anevrizmatsko spremenjene žilne stene do odcepišča ACHP smo se odločili za ligaturo in resekcijo anevrizme. Med kirurškim posegom smo potrdili, da je vzrok bolnikovih težav trombozirana travmatska anevrizma ACHP, ki je nastala zaradi ponavljajočih se gibov v rami in posledične kronične

mikrotravme žilne stene v proksimalnem delu ACHP.

ZAKLJUČEK

Pojavljanje opisane patologije pri profesionalnih športnikih je sicer redko, vendar poznano. Pri amaterskih športnikih tovrstne patologije še nismo zaznali. Z našim primerom smo dokazali, da je nastanek travmatske anevrizme arterij v okolici ramenskega sklepa in posledične distalne embolizacije z razvito klinično sliko možen tudi pri amaterskem igralcu odbojke in ne le pri profesionalnih igralcih. Postavitev pravilne diagnoze je lahko včasih težavna in posledično zaradi neprepoznavne bolezni celo prepozna. Poznavanje te dokaj redke in specifične bolezni je zato toliko bolj pomembno, saj si s pravočasnim in ustreznim zdravljenjem lahko obetamo popolno okrevanje športnika. V nasprotnem primeru pa lahko zapoznena diagnoza celo ogrozi športnikovo življenje.

LITERATURA

1. Atema JJ, Unlü C, Reekers JA, et al. Posterior circumflex humeral artery injury with distal embolisation in professional volleyball players: a discussion of three cases. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012; 44 (2): 195–8.
2. Ikezawa T, Iwatsuka Y, Asano M, et al. Upper extremity ischemia in athletes: embolism from the injured posterior circumflex humeral artery. *Int J Angiol.* 2000; 9 (3): 138–40.
3. Reeser JC. Diagnosis and management of vascular injuries in the shoulder girdle of the overhead athlete. *Curr Sports Med Rep.* 2007; 6 (5): 322–7.
4. Vlychou M, Spanomichos G, Chatziioannou A, et al. Embolisation of a traumatic aneurysm of the posterior circumflex humeral artery in a volleyball player. *Br J Sports Med.* 2001; 35 (2): 136–7.
5. Reekers JA, den Hartog BM, Kuypers CF, et al. Traumatic aneurysm of the posterior circumflex humeral artery: a volleyball player's disease? *J Vasc Interv Radiol.* 1993; 4 (3): 405–8.
6. Brountzos E. How should we treat aneurysms and pseudoaneurysms of the upper extremity arteries? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013; 36 (3 Suppl): 62–4.
7. Stänz K, Wedler V, Köpfl P, et al. Compression syndrome of the arteria circumflexa humeri posterior in a volleyball player. *Vasa.* 2001; 30 (3): 229–32.
8. Seinturier C, Blaise S, Maufus M, et al. A rare cause of embolic ischemia of the hand: an isolated aneurysm of a branch of the axillary artery. *J Mal Vasc.* 2008; 33 (4-5): 225–8.
9. McCarthy WJ, Yao JS, Schafer MF, et al. Upper extremity arterial injury in athletes. *J Vasc Surg.* 1989; 9 (2): 317–27.
10. Duwayri YM, Emery VB, Driskill MR, et al. Positional compression of the axillary artery causing upper extremity thrombosis and embolism in the elite overhead throwing athlete. *J Vasc Surg.* 2011; 53 (5): 1329–40.
11. Reekers JA, Koedam N. Re: Volleyball-related ischemia of the hand. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1998; 21 (3): 261.
12. Clark ET, Mass DP, Bassiouny HS, et al. True aneurysmal disease in the hand and upper extremity. *Ann Vasc Surg.* 1991; 5 (3): 276–81.
13. Van de Pol D, Kuijper PP, Langenhorst T, et al. High prevalence of self-reported symptoms of digital ischemia in elite male volleyball players in the Netherlands: a cross-sectional national survey. *Am J Sports Med.* 2012; 40 (10): 2296–302.
14. Arko FR, Harris EJ, Zarins CK, et al. Vascular complications in high-performance athletes. *J Vasc Surg.* 2001; 33 (5): 935–42.
15. Kobe V, Dekleva A, Lenart IF, et al. Anatomija: skripta za študente medicine. Vol. 1. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1997.
16. Kobe V, Dekleva A, Lenart IF, et al. Anatomija: skripta za študente medicine. Vol. 3. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1997.
17. Van de Pol D, Kuijper PPFM, Langenhorst T, et al. Risk factors associated with self-reported symptoms of digital ischemia in elite male volleyball players in the Netherlands. *Scand J Med Sci Sports* [internet]. 2013 [citirano 2015 Jan 25]. Dosegljivo na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sms.12145/abstract>

Laura Poljančič¹

6. tečaj Ukrepanje zdravstva ob velikih nesrečah

Raznolika narava naše dežele je zelo vabljiva, hkrati pa moč narave mnogokrat preseneti prebivalce. Potresi, poplave, požari in druge naravne nesreče pogosto terjajo mnogo življenj. Ne le narava, tudi človek sam povzroča množične nesreče. Z vedno bolj intenzivnim prometom se povečuje verjetnost obsežnih prometnih nesreč, politične napetosti v svetu pa vodijo v oborožene spopade in teroristične akcije. Mislimo si, da je terorizem še daleč stran od naše dežele, pri tem pa pozabljamo, da je namen teroristov presenetiti in povzročiti čim več škode. Ali bomo takrat pripravljeni in usposobljeni ustreznega ukrepanja ob velikih nesrečah?

V ta namen je organiziran tečaj Ukrepanje zdravstva ob velikih nesrečah (angl. *Medical Response to Major Incidents*, MRMI), ki je med 21. in 23. januarjem 2016 v vojašnici Franca Uršiča v Novem mestu potekal že 6. leto. Tečaj je organizirala sekcija Slovenskega zdravniškega društva Ukrepanje zdravstva ob velikih nesrečah (sekcija UZVN) v sodelovanju s strokovnimi združenji: Društvom travmatologov Slovenije, Sekcijo reševalcev v zdravstvu, Hrvaškim društvom za urgentno medicino in kirurgijo (CROUMSA) ter ESTES (angl. *European Society for Trauma and Emergency Surgery*). Tečaj je finančno omogočilo Ministrstvo za zdravje.

Izkušnje ob množičnih nesrečah so pokazale, da dobro načrtovanje, pripravljenost in ustrezen odziv celotnega zdravstvenega sistema pomembno zmanjšajo posledice nesreč. Poudarek je na sodelovanju različ-

nih strokovnih vej: od gasilcev, policije, reševalcev in zdravnikov, ki oskrbujejo poškodovane na mestu dogodka, dispečarskega sistema, ki ima usklajevalno vlogo transporta bolnikov glede na razpoložljivost bolnišnic, do končne oskrbe bolnikov v bolnišnici. Tečaj MRMI je namenjen zdravnikom, reševalcem, zdravstvenim tehnikom in medicinskim sestram, ter osebam, odgovornim za koordinacijo zdravstvene službe. Pomembno je omeniti vlogo policijske službe in gasilcev, ki poskrbijo za varnost terena pred začetkom in tekom celotne reševalne akcije. Tridnevni tečaj sestavljata teoretični in praktični del, v katerem sta izvedeni dve vaji oziroma dva primera velike nesreče. Pri izvedbi praktičnega dela so sodelovali študentje medicinske fakultete, zdravstveni tehniki, zdravniki in pripadniki Slovenske vojske.

Prvi dan je bila predstavljena predvsem teorija reševanja v primeru množične nesreče. Potek tečaja je predstavil predsednik MRMI Slovenije, asist. mag. Simon Herman, dr. med. Tečaj je oblikovan po smernicah simulacijskega sistema MACSIM (angl. *Mass Casualty Simulation System*), katerega ustanovitelj je prof. Sten Lennquist (Švedska). Izvajanje simulacijskega modela se je pričelo leta 2009, nekaj let po terorističnih napadih v Madridu (leta 2004) in Londonu (leta 2005), ki sta bila pobuda za njegov razvoj. Model predstavlja potek ukrepov vseh členov, ki sodelujejo v množičnih nesrečah: primarno in sekundarno triažo, koordiniranje transporta v bolnišnice ter hospitalno zdravljenje. Sistem MACSIM je podrobneje

¹ Laura Poljančič, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; poljancic.laura@gmail.com

predstavil mag. Andrej Strahovnik, dr. med., razkorak med realnostjo pri nas in smernicami MRMI/MACSIM sta predstavila asist. mag. Simon Herman, dr. med. in Jože Prestor, mag. zdr. nege. O triažnem sistemu sta udeležence tečaja seznanila Jože Prestor, mag. zdr. nege in mag. Renata Rajapakse, dr. med. O posebnostih pri reševanju v primeru kemijskih nesreč je tečajnikom predavala dr. Lucija Šarc, dr. med., Andrej Fink, MSHS, pa je predstavil novo organizacijo Nujne medicinske pomoči (NMP) v Sloveniji in izredne dogodke. Po teoretičnem delu so si tečajniki pod nadzorom slovenskih in hrvaških inštruktorjev ogledali delovišča. Dan se je zaključil z aktualno temo begunske problematike v Sloveniji, o kateri je predaval asist. Štefan Mally, dr. med.

Po predstavljeni teoriji je sledilo dvodnevno praktično usposabljanje v obliki dveh simulacijskih vaj. Prizorišče nesreče prve vaje je bil bombni napad na javnem mestu, izveden v nočnem času. Najprej sta se o varnosti območja prepričala RIC (angl. *Rescue*

Incident Commander) in PIC (angl. *Police Incident Commander*). Mesto dogodka predstavlja prehospitalni del, kjer sta se izvajali primarna in sekundarna triaža. Vloge, ki so jih tečajniki odigrali, so bile vnaprej določene. Preiskusili so v vlogi MIC (angl. *Medical Incident Commander*), ALO (angl. *Ambulance Loading Officer*) ter vodenju dispečarskega centra. Ker je organiziranost v takšnih nesrečah ključna, so tečajniki tekom vaje medseboj določili tudi vodje sektorjev sekundarne triaže. V hospitalnem delu so tečajniki odigrali vloge v štirih bolnišnicah in njihovih komandnih skupinah (angl. *Hospital Command Group*, HCG) ter tako spoznavali potek reorganizacije dela v bolnišnicah, ki je v primeru množičnih nesreč odvisna od števila ponesrečenih in zmogljivosti posamezne bolnišnice. Vaja je potekala v realnem času, kar pomeni, da je bil upoštevan čas, ki ga potrebujejo gasilci in policija, da zagotovijo varen teren za izvajanje triaže, čas oskrbovanja posameznega bolnika na mestu triaže, transport do bolni-



šnice, čas operacij in končna oskrba bolnikov v bolnišnici. Glede na velikost bolnišnice so bile določene njene zmogljivosti, število postelj, respiratorjev, operacijskih sob in zdravstvenega osebja.

Primer druge vaje je bil dodatno otežen, saj je bil tarča terorističnega napada hotel v dopoldanskem času, ko so bolnišnice zasedene z rednim programom operacij. V tem primeru je še bolj poudarjena pomembnost ustrezne reorganizacije dela v bolnišnicah. V nesrečah z mnogo poškodovanci velja pravilo »manj je več«, saj je potrebno razpoložljive vire razporediti tako, da je čim več storjeno za čim več ljudi. Vaji sta se zaključili z evalvacijo pod vodstvom inštruktorjev. Komentirali so odločitve posameznih enot ter podali napotke za uspešnejše delovanje. Končni rezultat sodelovanja vseh enot je bil ocenjen s številom preživelih. Tečajniki so se naučili, da je v izrednih dogodkih ključna organizacija dela, uspešna komunikacija in sodelovanje med posameznimi enotami, dobro poznavanje vloge vsakega člana v verigi ukrepanja, sprejemanje hitrih odločitev in zavedanja njihovih posledic, reorganizacija dela v bolnišnicah ter izobraženost in usposobljenost kadrov.

Tekom praktičnega dela tečaja so za dodatno popestritev poskrbela zanimiva predavanja tako slovenskih kot tudi vabljenih predavateljev. Tadej Cunder iz Specialne enote slovenske policije je poročal o nedavnih terorističnih napadih v Parizu. Zlatko Kvržič, dipl. zn., iz Vojaške zdravstvene enote nas je seznanil z reševanjem v bojnih razmerah ter predavanje nazorneje predstavil s pomočjo Slovenske vojske, ki je demonstrirala reševanje ponesrečenega vojaka. Prisluhnilo smo tudi Mateju Maziču, dipl. zn., o varnosti ekipe Nujne medicinske pomoči. Onkološki kirurg Itamar Ashkenazi (Izrael) je pritegnil pozornost s predavanji o organizacijskem pogledu na izredne dogodke v bolnišnicah ter medicinskem pogledu na pripravljenost na izredne dogodke v bolnišnicah. Reševalec in inštruk-

tor MRMI Bob Dobson (Velika Britanija) je predavanje namenil ekipi NMP in ostalim reševalnim službam. Gregor Udrih iz NMP ZD Postojna je strokovno predstavil dogodek množičnega trčenja pri Postojni, ki se je zgodil decembra 2014, Boris Hrečovski, dr. med. (Hrvaška) pa je predavanje posvetil v svetu vedno pogostejši in pereči temi, terorizmu. Letošnjega tečaja MRMI se je udeležil tudi žilni kirurg in inštruktor MRMI Carl Montan (Švedska), ki je spremljal delovanje tečajnikov med vajo ter skupaj s prof. dr. Andrejem Čretnikom, dr. med. in prof. dr. Radkom Komadino, dr. med., vodil evalvacijo prve vaje.

Tečaj je bil intenziven, pregleden, poučen in zelo dobro izveden. Primerjava predtesta in testa po opravljeni vaji je pokazala, da so udeleženci tečaja osvojili znanja, ki imajo ključno vlogo pri reševanju v množičnih nesrečah. Potrebno je pohvaliti predavatelje in inštruktorje, ki so svoje strokovno znanje in bogate izkušnje delili s tečajniki ter mlado ekipo »runnerjev«, ki so skrbeli za nemoten potek tečaja.

Slovenijo so v preteklosti pogosteje prizadele naravne katastrofe: snegolom in žledolom z izpadom elektrike, obsežne poplave, zemeljski plaz v Logu pod Mangartom. Med velike nesreče z mnogo poškodovanih sta se zapisali balonarska nesreča na Barju in množično trčenje pri Postojni. Po besedah mag. Andreja Strahovnika, dr. med., je najpomembnejše, da pri ukrepanju iz kaosa naredimo znosno zmedo. Da bi nam to uspelo, bi se moralo o postopkih ukrepanja ob velikih nesrečah izobraziti čim več zdravstvenega osebja, prav tako tudi osebje vseh drugih strok, ki sodelujejo pri reševalnih akcijah. V ta namen bi morali biti tečaji MRMI pogostejši in dostopnejši, predvsem glede omejenega števila tečajnikov, zaradi česar se mesta hitro zapolnijo.

Dodatno sistemsko zdravljenje s kortikosteroidom utegne zmanjšati umrljivost bolnišnično zdravljenih bolnikov s pljučnico domačega okolja

Annals of Internal Medicine, oktober 2015

Dodatno zdravljenje bolnikov, ki so sprejeti v bolnišnico zaradi pljučnice domačega okolja, s kortikosteroidom utegne zmanjšati umrljivost za približno 3 odstotne točke in skrajšati bolnišnično zdravljenje za približno 1 dan. To sta dve ključni ugotovitvi sistematičnega pregleda literature z metaanalizo rezultatov izbranih randomiziranih raziskav, ki ga je opravila mednarodna skupina pod vodstvom raziskovalcev z univerze McMaster (Hamilton, Kanada). Skupina je podatke o raziskavah zbrala s poizvedbami po elektronskih bibliografskih in drugih virih za obdobje do maja 2015.

Dodatno sistemsko zdravljenje s kortikosteroidom je bilo v 12 raziskavah s skupaj 1.974 bolniki povezano z zmanjšanjem umrljivosti zaradi vseh vzrokov za 2,8 odstotne točke, kar ni bilo statistično značilno

(razmerje tveganj 0,67; 95 % razpon zaupanja 0,45–1,01). V 5 raziskavah s skupaj 1.060 bolniki je ta terapevtski ukrep statistično značilno zmanjšal potrebo po mehanskem predihavanju za 5,0 odstotne točke (0,45; 0,26–0,79), v 4 raziskavah z 945 bolniki pa statistično značilno zmanjšal pogostost akutne dihalne stiske za 6,2 odstotni točki (0,24; 0,10–0,56). Zdravljenje s kortikosteroidom je tudi skrajšalo čas do klinične stabilizacije bolnika in trajanje bolnišničnega zdravljenja za povprečno 1,22 dneva oziroma 1 dan. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kortikosteroidi, so pogosteje ugotovili hiperglikemijo, pogostost krvavitve v prebavila pa ni bila povečana. Poročilo o rezultatih je v oktobrski številki objavila revija *Annals of Internal Medicine* (Ann Intern Med. 2015; 163: 519–28).

Zgodnja fizikalna terapija ne pospeši okrevanja bolnikov z akutno bolečino v križu

The Journal of the American Medical Association, oktober 2015

Nekatere raziskave so nakazale korist zgodnje fizikalne terapije pri bolnikih z nedavno nastalo bolečino v križu. Poročilo, ki so ga v oktobrski številki revije *The Journal of*

the American Medical Association (JAMA. 2015; 314: 1459–67.) objavili ameriški raziskovalci z Univerze v Utahu (Salt Lake City) in drugih središč v ZDA, je sicer potrdilo

korist zgodnje fizioterapije, vendar so bili njeni učinki v primerjavi z običajno obravnavo majhni in v povprečju niso imeli kliničnega pomena.

Raziskovalci so opravili randomizirano raziskavo, v katero so od marca 2011 do novembra 2013 pritegnili 220 odraslih bolnikov (povprečna starost $37,4 \pm 10,3$ leta), ki so bili obravnavani v osnovni zdravstveni dejavnosti zaradi na novo nastale bolečine v križu do največ 16 dni prej. Vsi bolniki so prejeli nasvete glede svojega stanja, nato pa so jih po naključnem izboru razporedili v skupino, ki je opravila program fizikalne terapije z manipulacijo in vajami, in v skupino, ki v prvih 4 tednih ni bila vključena v program fizikalne terapije.

Rezultati so pokazali, da je prišlo v skupini z zgodnjo fizikalno terapijo do statistično značilnega izboljšanja ocene po točkovniku ODI (Oswestry Disability Index), po 1 letu pa se skupini glede tega nista več pomembno razlikovali. Med skupinama ni bilo značilne razlike v oceni stopnje bolečine ob nobenem časovnem mejniku, enako so ugotovili tudi za porabo zdravstvenih virov.

V obeh skupinah je prišlo pri večini bolnikov do hitrega izboljšanja, so zaključili raziskovalci in opozorili, da je zato preučevanje koristi zgodnjih terapevtskih ukrepov težavno. Razlika v prid zgodnje fizikalne terapije, ki je bila večja kot bi pričakovali iz naravnega poteka akutne bolečine v križu, pa ni zadostila merilom za minimalno klinično pomembno razliko.

Koristen učinek inhalacije budezonida pri zelo nedonošenih novorojenčkih omejuje večja umrljivost?

The New England Journal of Medicine, oktober 2015

Sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi zmanjša pojavnost bronhopulmonalne displazije pri zelo nedonošenih novorojenčkih, a lahko okvari razvoj možganov. Mednarodna raziskovalna skupina NEUROSIS Trial Group je zato v teh okoliščinah v randomizirani kontrolirani raziskavi preizkusila zdravljenje s kortikosteroidom v inhalaciji. Poročilo o izsledkih raziskave, ki je potekala v 40 središčih v 9 državah, je bilo objavljeno v oktobrski številki revije The New England Journal of Medicine (N Engl J Med. 2015; 373: 1497–506).

Skupaj 863 nedonošenih novorojenčkov z gestacijsko starostjo od 23 do manj kot 28 tednov so naključno razporedili v dve skupini. V 24 urah po rojstvu sta pričeli z inhalacijami budezonida oziroma placeba, ki so se nadaljevale, dokler je bilo potrebno predihavanje s kisikom in pozitivnim tlakom oz. do pomenstrualne starosti največ 32 tednov.

Skupna pojavnost smrti in bronhopulmonalne displazije do pomenstrualne starosti 36 tednov je bila 40,0 % v skupini, ki je prejela budezonid, in 46,3 % v skupini,

ki je prejela placebo (relativno tveganje 0,86; 95 % razpon zaupanja 0,75–1,00). Razlika po tem glavnem merilu koristi je bila statistično značilna. Ločena analiza opazovanih dogodkov pa je pokazala, da je bila korist budezonida glede zmanjšanja pojavnosti bronhopulmonalne displazije (27,8 % proti 38,0 %) okrnjena zaradi večje umrljivosti otrok, ki so prejeli to zdravilo (16,9 %

proti 13,6 %). V skupini, ki je prejela budezonid, sta bila deleža otrok, pri katerih je bilo potrebno kirurško zaprtje ductusa arteriosusa oziroma ponovna intubacija, manjša kot v skupini, ki je prejela placebo. Pogostosti drugih bolezni novorojenčkov in škodljivih dogodkov se med skupinama niso pomembno razlikovale.

Jemanje pripravka vitamina D in/ali kalcija ne zmanjša pojavnosti ponovnih novotvorb debelega črevesa

The New England Journal of Medicine, oktober 2015

Podatki iz epidemioloških raziskav nakazujejo povezavo med večjim vnosom in serumsko koncentracijo vitamina D in manjšo pojavnostjo novotvorb debelega črevesa in danke. Rezultati randomizirane kontrolirane raziskave, ki je potekala v 11 akademskih središčih v ZDA, teh opažanj niso potrdili. Dnevno dodajanje vitamina D₃, kalcija ali obojega ni pomembneje zmanjšalo tveganja za ponoven pojav adenoma debelega črevesa ali danke v 3–5-letnem obdobju.

Preprečevanje novotvorb črevesa z vitaminom D in kalcijem so preizkusili pri 2.259 preiskovancih, ki so jim med popolno kolonoskopijo odstranili vse prej odkrite adenome. Po naključnem izboru so jih razporedili v 4 skupine, ki so prejemale vitamin D₃ (1.000 IE) in placebo, kalcijev karbonat (1.200 mg) in placebo, vitamin D₃ in kalcijev karbonat ali samo placebo. Ženskam so dovolili, da se same odločijo ali bodo prejemale kalcij in jih naključno raz-

poredili le za prejemanje vitamina D₃ ali placeba. Ponovno kolonoskopijo so načrtovali čez 3–5 let, odvisno od priporočila zdravnika, ki je opravil prvo preiskavo.

Preiskovanci, ki so prejeli vitamin D₃, so imeli v povprečju ves čas višjo koncentracijo 25-OH vitamina D v serumu. Vsaj en adenom so ob ponovni kolonoskopiji odkrili pri 43 % preiskovancev. Tveganje za ponoven pojav novotvorbe je bilo pri preiskovancih, ki so prejeli vitamin D, enako kot pri preiskovancih, ki ga niso prejeli (razmerje tveganj 0,99; 95 % razpon zaupanja 0,89–1,09), in pri preiskovancih, ki so prejeli kalcij, enako kot pri preiskovancih, ki kalcija niso prejeli (0,95; 0,85–1,06). Tudi primerjava med skupinama, ki sta prejeli obe učinkovini in samo placebo, ni pokazala koristi vitamina D in kalcija (0,93; 0,80–1,08). Poročilo o rezultatih raziskave je v oktobrski številki objavila revija *The New England Journal of Medicine* (*N Engl J Med.* 2015; 373: 1519–30.).

Daljši delovnik povezan z večjo ogroženostjo zaradi možganske kapi

Lancet, november 2015

Delavci v dolgih izmenah so bolj ogroženi za nastanek možganske kapi od tistih, ki delajo v običajnem delovniku, je pokazal sistematičen pregled literature z metaanalizo rezultatov izbranih raziskav, v katerih je sodelovalo več kot 600.000 preiskovancev. Mednarodna raziskovalna skupina IPD-Work Consortium je ugotovitve predstavila v zadnji oktobrski številki revije *Lancet* (*Lancet*. 2015; 386: 1739–46.).

Skupina je podatke o raziskavah zbrala s poizvedbami po elektronskih bibliografskih virih za obdobje do avgusta 2014, hkrati pa je v pregled zajela tudi neobjavljene podatke iz lastnih kohortnih raziskav. V končno analizo je zajela podatke iz 24 evropskih, ameriških in avstralskih kohort, ter opravila metaanalizo pojavnosti koronarne bolezni srca oziroma možganske kapi s podatki za 603.838 preiskovancev oziroma 528.908 preiskovancev, ki ob začetku sledenja niso imeli znane srčno-žilne oziroma možgansko-žilne bolezni.

V skupaj 5,1 milijona let sledenja (povprečno 8,5 let) so zabeležili 4.762 primerov

koronarne bolezni srca, v skupaj 3,8 milijona let sledenja (povprečno 7,2 let) pa 1.722 primerov možganske kapi. Metaanaliza, v kateri so upoštevali vpliv starosti, spola in družbenoekonomskega položaja, je pokazala, da je bilo tveganje tako za koronarno bolezen srca (relativno tveganje 1,13; 95 % razpon zaupanja 1,02–1,26) kot za možgansko kap (1,33; 1,11–1,61) pri preiskovancih, ki so delali 55 ur ali več tedensko, značilno večje kot pri preiskovancih, ki so delali 35–40 ur tedensko. V analizi, v kateri so upoštevali tudi obratno vzročnost in druge dejavnike tveganja, pa je ostala povezava statistično značilna le za možgansko kap. Analize so tudi nakazale količinsko soodvisnost tveganja za možgansko kap in delovnika. Tveganje je naraščalo s številom tedenskih ur dela in je bilo pri preiskovancih, ki so delali 41–48 ur, 49–54 ur oziroma 55 ur ali več tedensko 1,10-krat, 1,27-krat in 1,33-krat večje kot pri preiskovancih, ki so delali 35–40 ur tedensko.

AHA 2015: nov točkovnik za oceno nevrološkega izida po zastoju srca zunaj bolnišnice

American Heart Association, november 2015

Okvara živčevja je vodilni vzrok smrti in trajne oviranosti pri bolnikih, ki utrpijo zastoj srca zunaj bolnišnice. Ob odsotnosti zanesljivih napovednikov razpleta sodobne smernice priporočajo oceno napovedi nevrološkega izida pri bolnikih, ki so bili po oživljanju zdravljeni s podhladitvijo, šele 72 ur po ponovni vzpostavitvi spontanega krvnega obtoka. Dr. Eric L. Kiehl iz bolnišnice Cleveland Clinic Foundation (Cleveland, ZDA) je na Simpoziju o oživljanju v okviru Znanstvenega zasedanja American Heart Association predstavil nov točkovnik za oceno nevrološkega izida pri bolnikih, obravnavanih z uravnavanjem telesne temperature, ki temelji le na objektivnih podatkih, zbranih ob sprejemu v bolnišnico. Kongres je potekal od 7. do 11. novembra 2015 v Orlandu.

Raziskovalci iz več središč v ZDA so opravili retrospektivno analizo podatkov za 122 odraslih bolnikov, ki so jih po zastoju srca obravnavali v enem akademskem središču v letih 2008–2012. Vsi bolniki so bili z namenom ozdravitve zdravljeni s podhladitvijo na 32–34 °C za 24 ur. Statistična primerjava skupine, ki je preživela z dobrim nevrološkim izidom (ocena po CPC 1–2), in skupine, pri kateri je bil nevrološki izid slab (ocena po CPC 3–5), je pokazala, da so bili bolniki s slabim izidom v povprečju starejši in so imeli pogosteje koronarno ali druge bolezni srca. Prvi zaznani srčni ritem je pri njih manj pogosto omogočal defibrilacijo, čas do ponovne vzpostavitve spontanega krvnega obtoka pa je bil daljši. Glede

na te razlike so raziskovalci oblikovali 5-stopenjski točkovnik, v katerem so z 1 točko točkovali prisotnost koronarne bolezni srca pred zastojem, zvišano koncentracijo glukoze v krvi ob sprejemu v bolnišnico, prvi zaznani srčni ritem, ki ni bil prekatna fibrilacija ali tahikardija, starost več kot 45 let in pH arterijske krvi ob sprejemu v bolnišnico manj kot 7,0.

Uporabnost točkovnika, ki so ga poimenovali cGRaPH (angl. *coronary, glucose, rhythm, age in pH*), so preizkusili v kohorti 72 bolnikov, ki so bili obravnavani v istem središču v letih 2013–2014, in kohorti 272 bolnikov, ki so bili obravnavani v več središčih bolnišničnega zdravstvenega sistema. Analiza krivulje ROC (angl. *Receiver Operating Characteristic*) je pokazala dobro ujemanje med razvojno in potrditvenima kohortama. V obeh potrditvenih kohortah je z dobrim nevrološkim izidom preživelo 80 % bolnikov z oceno 0 in 68 % bolnikov z oceno 1 po točkovniku cGRaPH. Preživetje z dobrim nevrološkim izidom je bilo pri bolnikih z ocenami od 2 do 5 v razponu od 30 % do 0 %.

Raziskovalci so zaključili, da je točkovnik cGRaPH odlično orodje za oceno nevrološkega izida po oživljanju zaradi zastoja srca zunaj bolnišnice. Točkovnik po njihovem mnenju zagotavlja objektivno oceno, ki je lahko v pomoč pri terapevtskih odločitvah, in razkriva skupino bolnikov (ocena 4 ali 5), pri katerih so agresivni terapevtski ukrepi najverjetneje nekoristni.

AHA 2015: zgodnja opustitev ukrepov za ohranjanje življenja zaradi pričakovanega slabega nevrološkega izida dodatno prispeva k umrljivosti po zastoju srca zunaj bolnišnice

American Heart Association, november 2015

Opustitev ukrepov za ohranjanje življenja zaradi pričakovanega slabega nevrološkega izida je najpogostejši neposredni vzrok smrti bolnikov, ki so bili uspešno oživljeni po zastoju srca zunaj bolnišnice. Sodobne smernice svarijo pred zgodnjo odločitvijo za ta ukrep, s katerim naj bi počakali vsaj 72 ur. Izsledki analize podatkov raziskave PRIMED, ki jih je na Simpoziju o oživljanju v okviru Znanstvenega zasedanja American Heart Association predstavil dr. Jonathan Elmer iz Univerzitetne bolnišnice v Pittsburghu (ZDA), so potrdili, da je zgodnja opustitev ukrepov za ohranjanje življenja povezana s primeri smrti, ki bi jih bilo mogoče preprečiti.

Skupina dr. Elmerja je v analizo zajela podatke za odrasle bolnike, pri katerih je bil ponovno vzpostavljen spontan krvi obtok in so preživeli vsaj 60 minut po prihodu v bolnišnico. V raziskavi, ki je sicer primerjala korist zgodnje in odložene analize srčnega ritma ob pričetku oživljanja zaradi zastoja srca zunaj bolnišnice, so pri umrlih bolnikih kot najpomembnejši vzrok smrti opredelili nestabilnost (ukrepi za ohranjanje življenja niso bili mogoči ali smiselni), možgansko smrt, z nevrološko napovedjo nepovezane dejavnike (pridružena bolezen, bolnikova volja ali volja svojcev glede oživljanja, ...) ali opustitev ukrepov za

ohranjanje življenja zaradi pričakovanega slabega nevrološkega izida.

Analiza je zajela podatke za 4.265 bolnikov. Ukrepe za ohranjanje življenja so zaradi pričakovanega slabega nevrološkega izida prej kot v 72 urah opustili pri 919 bolnikih oziroma pri tretjini vseh umrlih. Umrlo je vseh 919 bolnikov, medtem ko je od bolnikov, pri katerih so z odločitvijo počakali vsaj 72 ur, preživelo oziroma preživelo z dobrim izidom 45 % oziroma 33 % bolnikov. Statistična analiza, v kateri so primerjali glede na številne demografske in klinične dejavnike uravnoteženi skupini bolnikov, je pokazala, da bi bilo skupno preživetje za 25 % večje, preživetje z dobrim izidom pa za 16 % večje, če bi z odločitvijo za opustitev ukrepov za ohranjanje življenja počakali vsaj 72 ur.

Dr. Elmer je poudaril, da rezultati kažejo na povezavo, vendar ne potrjujejo njene vzročnosti. Odločitev o opustitvi ukrepov za ohranjanje življenja je razmeroma pogosto sprejeta v manj kot 72 urah, zato je ustrezno upoštevanje smernic glede tega eden od ukrepov, s katerimi je po njegovem mogoče zmanjšati umrljivost po zastoju srca zunaj bolnišnice. V ZDA bi to pomenilo dodatnih 1.470 bolnikov, ki bi preživeli z dobrim izidom, oziroma izboljšanje preživetja z dobrim izidom za 3,5 odstotne točke.

AHA 2015: čas do prvega odmerka adrenalina med oživljanjem po zastoju srca zunaj bolnišnice ni povezan s preživetjem z dobrim nevrološkim izidom

American Heart Association, november 2015

Izbira pravega trenutka za prvi odmerek adrenalina med oživljanjem po zastoju srca zunaj bolnišnice doslej ni bila zanesljivo podprta z dokazi. Raziskovalci iz več središč na Japonskem so zato z analizo podatkov, zbranih v raziskavi SOS-KANTO 2012 (Survey of Survivors after Cardiac Arrest in the Kanto Area in 2012), ovrednotili povezavo med časom do prvega odmerka adrenalina in nevrološkimi izidi. Rezultate je v okviru Simpozija o oživljanju, ki je potekal kot uvod v Znanstveno zasedanje American Heart Association v Orlandu, predstavil dr. Yosuke Homma iz Medicinskega centra Tokyo Bay Urayasu Ichikawa v Chibi.

Prospektivna kohortna raziskava SOS-KANTO 2012 je potekala na področju, ki ga pokriva 68 bolnišnic, vanjo pa je bilo vključenih skoraj 16.500 bolnikov. Raziskovalci so v analizo zajeli podatke za nekaj manj kot 5.300 bolnikov, ki so utrpeli zastoj srca zunaj bolnišnice pred pričami. Pri 4.569 bolnikov sta bila prva zaznana srčna ritma asistolija ali električna aktivnost srca brez utripa, pri 712 bolnikih pa prekatna tahikardija ali fibrilacija. Bolniki, ki so bili

stari povprečno $71,5 \pm 15,9$ leta, so prvi odmerek adrenalina prejeli po povprečno $33,7 \pm 11,2$ minute po klicu v klicni center. Spontan krvni obtok so ponovno vzpostavili pri 28,1 % bolnikov, preživetje v prvem mesecu po dogodku je bilo 4,1 %, preživetje z dobrim nevrološkim izidom (ocena po točkovniku CDC 1 ali 2) v tem obdobju pa 1,4 %.

Statistična analiza, v kateri so izločili vplive številnih dejavnikov, je pokazala, da je bil krajši čas do prvega odmerka adrenalina povezan s statistično značilno večjo verjetnostjo ponovne vzpostavitve spontanega krvnega obtoka. Vsaka dodatna minuta do prvega odmerka je bila ne glede na prvi zaznani srčni ritem povezana z zmanjšanjem te verjetnosti za 2–3 %. Pri bolnikih z asistolijo ali električno aktivnostjo srca brez utripa je bilo zgodnejše odmerjanje adrenalina povezano tudi z boljšim preživetjem v prvem mesecu po dogodku. Dr. Homma pa je poudaril, da čas do prvega odmerka adrenalina v nobeni analizi ni bil povezan s preživetjem z dobrim nevrološkim izidom.

AHA 2015: zdravljenje z liraglutidom ne izboljša napovedi pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem

American Heart Association, november 2015

Zdravljenje z GLP-1 agonistom liraglutidom v randomizirani kontrolirani raziskavi FIGHT (Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment) ni izboljšalo klinične stabilnosti bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem in zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata, je v predavanju na Znanstvenem zasedanju American Heart Association v Orlandu povedal vodja raziskave dr. Kenneth B. Margulies s Pensilvanijske univerze v Philadelphiji. Raziskava je temeljila na izledkih pilotske raziskave z 12 bolniki, pri katerih je zdravljenje s tem zdravilom v 5 tednih izboljšalo iztisni delež levega prekata, telesno zmogljivost in kakovost življenja, kar so pripisali učinku tega zdravila na motnje presnove glukoze v opešani srčni mišici.

Raziskava je potekala v 11 središčih ameriške Mreže za raziskave srčnega popuščenja. Vanjo so vključili 300 bolnikov, ki so bili sprejeti v bolnišnico zaradi akutnega poslabšanja srčnega popuščenja in so imeli iztisni delež levega prekata največ 40 %. Vsi so bili zdravljeni po sodobnih smernicah in so prejeli vsaj 40 mg furosemida, obenem pa so po naključnem izboru 1 mesec prejeli še bodisi liraglutid bodisi placebo v podkožni injekciji. Glavno merilo učinkovitosti zdravljenja je bila celostna

ocena stanja, h kateri so prispevali čas do smrti, čas do sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščenja in povprečna sprememba ravni NT-proBNP glede na izhodiščno vrednost.

Skupini sta bili dobro uravnoreženi glede izhodiščnih značilnosti. Bolniki so bili stari povprečno 60 let, več kot 85 % jih je bilo v letu pred vstopom v raziskavo že sprejetih v bolnišnico zaradi srčnega popuščenja, povprečna vrednost iztisnega deleža levega prekata je bila $26 \pm 9\%$ v obeh skupinah. Po 180 dneh sledenja med skupinama ni bilo statistično značilne razlike glede glavnega merila učinkovitosti. Do tega časovnega mejnika je v skupini, ki je prejela liraglutid, umrlo 12 % bolnikov, 34 % pa jih je bilo zdravljenih v bolnišnici brez usodnega razpleta. V skupini, ki je prejela placebo, sta bila ta deleža 11 % in 28 %. V podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo je zdravljenje z liraglutidom izboljšalo uravnavanje presnove glukoze in zmanjšalo telesno težo. Varnost zdravljenja je bila v obeh skupinah podobna; pri bolnikih, ki so prejeli placebo, so zabeležili večjo pogostost hiperglikemičnih dogodkov, v skupini, ki je prejela liraglutid, pa večjo pogostost poslabšanja delovanja ledvic.

Strožji nadzor bolezní povezan z boljšimi izidi pri bolnikih z zgodnjim psoriatičnim artritisom

Lancet, december 2015

Zgodnji ukrepi in intenzivnejše obvladovanje vnetja so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom povezani z boljšimi izidi. Rezultati raziskave TICOPA (TIGHT CONTROL of Psoriatic Arthritis), objavljeni v decembrski številki revije Lancet (Lancet. 2015; 386: 2489–98.), potrjujejo, da je tak pristop uspešen tudi pri bolnikih s psoriatičnim artritisom.

V 8 središčih v Veliki Britaniji so od maja 2008 do marca 2012 v raziskavo vključili 206 odraslih bolnikov z aktivnim zgodnjim psoriatičnim artritisom (trajanje simptomov manj kot 24 mesecev), ki prej niso bili zdravljeni s temeljnimi zdravili. Po naključnem izboru so jih razporedili v skupino, v kateri so uspeh zdravljenja (prvo zdravilo metotreksat, dodatna temeljna in biološka zdravila po presoji posameznega zdravnika) vrednotili vsake 4 tedne in stopnjevali ukre-

pe, če ni bilo doseženo stanje minimalne aktivnosti bolezní, in v kontrolno skupino, v kateri so bolnike obravnavali po običajnem protokolu (izbira začetnega zdravljenja po presoji posameznega zdravnika) z vrednotenjem uspeha vsakih 12 tednov. Zdravljenje je trajalo 48 tednov in ni bilo zaslepljeno.

Analiza po načelu namena zdravljenja je razkrila, da je bila po 48 tednih verjetnost za odgovor na zdravljenje ACR20 v skupini s strožjim nadzorom bolezní skoraj dvakrat večja kot v kontrolni skupini (razmerje obetov 1,91; 95 % razpon zaupanja 1,03–3,55). Resen škodljiv učinek je utrpelo 14 % bolnikov iz skupine s strožjim nadzorom in 6 % bolnikov iz kontrolne skupine. Škodljivi učinki so bili v okviru pričakovanih, noben bolnik ni umrl.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 16. oktobra do 31. decembra 2015

Diplomanti medicine

Košutić Igor	16. 10. 2015	Hüll Barbara	8. 12. 2015
Vogelnik Katarina	21. 10. 2015	Sotošek Ana	8. 12. 2015
Oven Andreja	22. 10. 2015	Stavber Lana	8. 12. 2015
Svilan Katarina	26. 10. 2015	Šinkovec Jaka	8. 12. 2015
Možina Martin	3. 11. 2015	Špes Ana	8. 12. 2015
Esih Katarina	5. 11. 2015	Černelič Bogomila	9. 12. 2015
Malgaj Marija	5. 11. 2015	Djužič Maša	9. 12. 2015
Kemperle Matej	6. 11. 2015	Sabo Andrej	9. 12. 2015
Anžič Ajda	12. 11. 2015	Sotler Tanja	9. 12. 2015
Berlec Karla	13. 11. 2015	Šifer Katarina Kaja	9. 12. 2015
Filkoska Aleksandra	13. 11. 2015	Žargaj Anja	9. 12. 2015
Velej Luka	13. 11. 2015	Belingar Uršula	10. 12. 2015
Benčina Urša	17. 11. 2015	Ferjan Maja	10. 12. 2015
Omahen Simona	17. 11. 2015	Omerza Darja	11. 12. 2015
Papinutti Alja	18. 11. 2015	Pušnik Domen	11. 12. 2015
Ahačič Manca	19. 11. 2015	Krajnc Tanja	14. 12. 2015
Mihajlović Eva	24. 11. 2015	Pori Nežka	14. 12. 2015
Skubin Nina	25. 11. 2015	Kmetič Sabina	15. 12. 2015
Ovsenik Ana	26. 11. 2015	Markelj Nika	16. 12. 2015
Nemanič Tiva	27. 11. 2015	Krek Anja	17. 12. 2015
Bjelčević Mario	2. 12. 2015	Ažman Uroš	18. 12. 2015
Ogorevc Barbara	2. 12. 2015	Fazarinc Peter	18. 12. 2015
Perovnik Sonja	3. 12. 2015	Jašovič Črt	18. 12. 2015
Čas Zala	4. 12. 2015	Babić Dijana	24. 12. 2015
Likar Anja	4. 12. 2015		

Diplomanti dentalne medicine

Kurnik Katra	23. 10. 2015	Peternelj Manca	9. 12. 2015
Gavrić Greti	28. 10. 2015	Ihan Hren Nataša	18. 12. 2015
Janet Katja	28. 10. 2015	Mioč Eva	18. 12. 2015
Matičič Kristina	18. 11. 2015		

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Šulek Nina	19. 10. 2015	Zadravec Kristina	18. 12. 2015
Boškovič Jana	20. 10. 2015	Brada Besarta	21. 12. 2015
Marič Anja	26. 10. 2015	Lajlar Nika	21. 12. 2015
Črešnar Vida	28. 10. 2015	Muršič Ines	21. 12. 2015
Ivanšek Katja	28. 10. 2015	Fakin Urška	22. 12. 2015
Naglost Štefan	5. 11. 2015	Leber Peter	22. 12. 2015
Nestorov Šadeja	5. 11. 2015	Bombek Marjetka	23. 12. 2015
Hribernik Borut	10. 11. 2015	Robnik Gašper	23. 12. 2015
Imširovič Anja	27. 11. 2015	Terglav Jure	23. 12. 2015
Tement Matic	2. 12. 2015		

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 pripravljani 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.

Strukutra 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, izvlečka 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.

Izvleček in ključne besede

Druga stran naj obsega izvlečka v slovenskem in angleškem jeziku. Izvlečka naj obsegata od 150 do 250 besed. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran (izhodišča, metode, rezultati in zaključki), izvlečki ostalih prispevkov so nestrukturirani. V izvlečku naj bo predstavljen osnovni namen prispevka, vsebinsko naj povzema in ne le našteva bistvene vsebine prispevka. Izvleček 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 nstandardne 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 besedilu 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 trditve ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi številkami 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 izpolnujete 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/ictrp/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-kijeji 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 uredništva]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Book

Ahčan U. Prva pomoč: priručnik 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

Meader 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>

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 524 23 56 **F** +386 1 543 70 11

E info@medrazgl.si

W www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF

Rok Kučan

MANAGING EDITOR

Matej Goričar

PRODUCTION EDITORS

Valentina Ahac, Sara Kukman,
Urban Neudauer

EDITORIAL BOARD

Tjaša Divjak, Tjaša Gortnar, Kristina
Jevnikar, Vanesa Koračin, Nik Krajnc,
Ožbej Kunšič, Klemen Lovšin, Andraž
Nendl, Lana Vodnik, Nika Vrabič,
Hana Zavrtanik

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič,
Kristijan Armeni

READER FOR ENGLISH

Kristijan Armeni

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

Tiskarna Pleško d. o. o.

FRONT COVER

Ajda Zelič

MEDICINSKI RAZGLEDI IS ABSTRACTED AND/OR INDEXED BY

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

SUPPORTED BY

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS
Študentska organizacija UL

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 2,100 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2016

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without written permission from the publisher.



- 3 Editorial
- 5 Demand for Hip and Knee Arthroplasty in Slovenia until 2050 – *Blaž Mavčič*
- 13 Electronic Clinical Pathways in Slovenia and Globally – *Lea Jensterle, Primož Potočnik, Patricia Blatnik, Benjamin Bizjan*
- 23 Stress Cardiomyopathy – *Tilen Tumpaj, Nejc Pavšič, Matej Marinšek, Matjaž Bunc*
- 35 Lumbosacral Injuries in Classical Ballet Dancers – *Tanja Carli, Gregor Rečnik, Marko Hanc*
- 45 Effects of Occupational Activity in Pregnancy and Sick Leave on Preterm Birth Risk – *Lea Bombač, Miha Lučovnik, Marjan Bilban*
- 55 Treatment of Bone Metastases – *Tadeja Gajser, Peter Leber, Irena Oblak*
- 63 Extracellular Vesicles and their Clinical Potential – *Jana Ferdin, Metka Lenassi*
- 83 The Use of Ketamine Therapy in Treatment-Resistant Depression – *Anja Tomašević, Rok Tavčar*
- 91 Radiological Evaluation of Pathologically Altered Neck Lymph Nodes – *Maja Jakič, Katarina Šurlan Popovič*
- 103 Thrombotic Traumatic Aneurysm of the Axillary Artery Branch with Distal Embolization in an Amateur Volleyball Player – *Ingrid Požar, Matjaž Špan*
- 109 Reports
- 113 News
- 123 List of Graduated Students
- 131 Guidelines for Authors