

- 3** Uvodnik – *Manca Bregar*
- 5** Razvoj programske opreme za digitalno analizo histopatoloških vzorcev uvealnega melanoma – *Maruša Jerše, Ana Rebeka Kamšek, Danica Stojanovič, Ema Ahačič, Jurij Nastran, Matija Milanič, Jože Pižem*
- 25** Značilnosti kliničnega poteka kožnih T-celičnih limfomov v Sloveniji – *Lučka Marija Neudauer, Mateja Dolenc-Voljč*
- 41** Vpliv okoljskih dejavnikov na pojav avtoimunskih bolezni prebavil pri otrocih – *Jan Jezeršek, Evelin Huber, Sara Kokalj, Jernej Dolinšek, Dušanka Mičetič-Turk*
- 59** Možganski edem: astrociti v patofiziologiji celičnega edema – *Anemari Horvat, Nina Vardjan*
- 75** Pristopi k zdravljenju nevralgije trojejnega živca – *Andrej Miljuš, Sara Mlakar, Sanja Štrbac, Alenka Spindler Vesel*
- 85** Radiološka anatomija kolena – *Tjaša Kitanovski, Žiga Snoj*
- 101** Večžariščni infantilni jetrni hemangiom – prikaz primera – *Tjaša Kitanovski, Jurica Grzelja, Domen Plut*
- 109** Spremljanje učinkovitosti mikroniziranega diosmina (Flebavena®) pri bolnikih z akutno hemoroidalno boleznijo – *Valentin Sojar, Marija Gačič Štötl, Matic Bunič, Nina Sojar Košorok, Nina Turk, Breda Barbič-Žagar*
- 121** Diagnostični izziv
- 125** Seznam nove literature
- 127** Seznam diplomantov
- 129** Navodila avtorjem
- 135** 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

GLAVNA UREDNICA

Manca Bregar

ODGOVORNA UREDNICA

Hana Rakuša

TEHNIČNI UREDNIKI

Taja Bedene, Niko Farič, Julija Kalcher,
Gaj Kušar, Živa Šubic

UREDNIŠKI ODBOR

Rok Erzar, Anja Horvat, Tamara Jarm,
Matija Kiker, Lucija Kobal, Gaja
Markovič, Nastja Medle, Eva Pušnik,
Zala Roš, Gašper Tonin, Uroš Tršan,
David Vidmar, Nina Zimič, Ines Žabkar,
Larisa Žerovnik

LEKTORJA

Mateja Hočevnar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Marko Šubic

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS

Revija izhaja štirikrat letno v 1.350 izvodih.

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

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2024

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

- 3** Uvodnik – *Manca Bregar*
- 5** Razvoj programske opreme za digitalno analizo histopatoloških vzorcev uvealnega melanoma – *Maruša Jerše, Ana Rebeka Kamšek, Danica Stojanović, Ema Ahačič, Jurij Nastran, Matija Milanič, Jože Pižem*
- 25** Značilnosti kliničnega poteka kožnih T-celičnih limfomov v Sloveniji – *Lučka Marija Neudauer, Mateja Dolenc-Voljč*
- 41** Vpliv okoljskih dejavnikov na pojav avtoimunskih bolezni prebavil pri otrocih – *Jan Jezeršek, Evelin Huber, Sara Kokalj, Jernej Dolinšek, Dušanka Mičetič-Turk*
- 59** Možganski edem: astrociti v patofiziologiji celičnega edema – *Anemari Horvat, Nina Vardjan*
- 75** Pristopi k zdravljenju nevralgije trojčnega živca – *Andrej Miljuš, Sara Mlakar, Sanja Štrbac, Alenka Spindler Vesel*
- 85** Radiološka anatomija kolena – *Tjaša Kitanovski, Žiga Snoj*
- 101** Večžariščni infantilni jetrni hemangiom – prikaz primera – *Tjaša Kitanovski, Jurica Grzelja, Domen Plut*
- 109** Spremljanje učinkovitosti mikroniziranega diosmina (Flebavena®) pri bolnikih z akutno hemoroidalno boleznijo – *Valentin Sojar, Marija Gačič Štolt, Matic Bunič, Nina Sojar Košorok, Nina Turk, Breda Barbič-Žagar*
- 121** Diagnostični izziv
- 125** Seznam nove literature
- 127** Seznam diplomantov
- 129** Navodila avtorjem
- 135** Guidelines for Authors

Uvodnik

Spoštovane bralke in bralci,

pred uredništvom Medicinskih razgledov je pestro obdobje. Organiziramo jubilejni Študentski medicinski raziskovalni kongres (ŠMRK), tokrat na temo raziskovanja v kirurgiji, poleg tega prvič pripravljamo tudi delavnice za študente medicinske fakultete o pisanju znanstvenih prispevkov, katerih cilj bo študente čim bolj zgodaj seznaniti z osnovami kritične analize podatkov in pisanja izvirnih prispevkov. Kot že zadnjih šest desetletij bomo tudi letos izdali štiri redne številke revije, v pripravi pa imamo tudi nova študijska gradiva za študente medicine in zbornike strokovnih srečanj. Spomladi načrtujemo posebno izdajo revije o nevrologiji, natančneje možgansko-žilnih boleznih, ki zapolnjuje vrzel v literaturi na tem področju.

Še naprej si bomo prizadevali za objavo čim bolj kakovostnih preglednih in raziskovalnih člankov ter prikazov zanimivih primerov iz vsakodnevne klinične prakse. Za izboljšanje prepoznavnosti in dostopnosti vseh prispevkov v reviji smo v preteklem letu s pridobitvijo indeksiranja v mednarodni zbirki Crossref uvedli označevalce digitalnih vsebin (angl. *digital object identifier*, DOI). Še naprej si bomo prizadevali za pridobitev indeksiranja tudi v drugih pomembnih zbirkah (npr. DOAJ), kar bo dodatno razširilo dostopnost naših vsebin. Smo v postopku prenosa revije na spletno stran na osnovi OJS (angl. *open journal system*), zato boste bralci kmalu lahko dostopali do celotnega digitaliziranega arhiva revije.

Ker žal dotok novih prispevkov in s tem obseg številke revije ostaja nezanesljiv, bomo prednostno stremeli predvsem k spodbujanju in podpori strokovnjakov s predkliničnih in kliničnih področij, kot tudi študentov, naj pišejo in objavljajo kakovostne prispevke in s tem prispevajo k slovenski medicinski besedi.

Vsem bralkam in bralcem revije želim uspešno leto in prijetno branje novih vsebin.

Manca Bregar,
glavna urednica

Maruša Jerše^{1*}, Ana Rebeka Kamšek^{1*}, Danica Stojanović², Ema Ahačič³,
Jurij Nastran⁴, Matija Milanič⁵, Jože Pižem⁶

Razvoj programske opreme za digitalno analizo histopatoloških vzorcev uvealnega melanoma

Software Development for the Digital Analysis of Pathological Uveal Melanoma Samples

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: uvealni melanom, digitalna patologija, programska oprema, digitalizacija, strojno učenje

IZHODIŠČA. Uvealni melanom je rak, ki se razvije iz melanocitov srednje očesne ovojnice. Diagnozo uvealnega melanoma postavimo na podlagi kliničnega pregleda in UZ-preiskave očesa ter jo potrdimo s histopatološko preiskavo. Z razvojem tehnologije se odpirajo nove možnosti za delo s histopatološkimi preparati. Naša hipoteza je bila, da lahko napišemo program, ki bo samodejno dovolj natančno določil tipe tkiv na sliki, in da ta program lahko vključimo v programsko opremo za delo s slikami preparatov. **METODE.** Proučevani vzorec je vseboval 16 slik preparatov uvealnega melanoma, ki smo jih naložili na strežnik odprtega mikroskopskega okolja (angl. *Open Microscopy Environment*, OMERO). V okolju OMERO smo na slikah ročno označili posamezna tkiva in napisali model za prepoznavo tkiv, ki deluje po principu metod strojnega učenja. Na podlagi slik z ročno označenimi tkivi model pripravi lastne kriterije za razvrščanje tkiv. **REZULTATI.** Naš rezultat je postavitve programskega okolja za delo z digitaliziranimi slikami preparatov ter model, ki s 85-% točnostjo razvrsti različna tkiva na slikah preparatov. **RAZPRAVA.** Odpirajo se nove možnosti prikaza slik preparatov, avtomatskega označevanja slik, postavljanje najverjetnejše diagnoze in opredeljevanje napovednih dejavnikov, kar bi lahko nadalje olajšalo delo patologov in izboljšalo zdravljenje bolnikov.

* Avtorici si delita mesto prvega avtorstva.

¹ Maruša Jerše, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

¹ Ana Rebeka Kamšek, mag. fiz., Fakulteta za matematiko in fiziko, Univerza v Ljubljani, Jadranska ulica 19, 1000 Ljubljana

² Danica Stojanović, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; danicastojanovic704@gmail.com

³ Ema Ahačič, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

⁴ Jurij Nastran, štud. rač. in inf., Fakulteta za računalništvo in informatiko, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, 1000 Ljubljana

⁵ Doc. dr. Matija Milanič, Oddelek za fiziko, Fakulteta za matematiko in fiziko, Univerza v Ljubljani, Jadranska ulica 19, 1000 Ljubljana

⁶ Izr. prof. dr. Jože Pižem, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: uveal melanoma, digital pathology, software, digitalization, machine learning

BACKGROUND. Uveal melanoma is a malignant tumor that originates from the melanocytes of the eye's middle layer. Diagnosis is made clinically, with an eye ultrasound, and confirmed by histopathological examination. Technological developments are opening new possibilities for working with histopathological samples. We hypothesized that we could develop computer software, which would automatically classify tissues observed in an image. **METHODS.** The studied sample consisted of 16 images of uveal melanoma slides, which were uploaded to the Open Microscopy Environment server. We manually labeled different types of tissues present in the images and wrote a model to automatically segment the tissues by learning from our examples. The model is based on machine learning methods. Based on the manual tissue classification, the model developed its own criteria for tissue classification. In a new image, the model uses the developed criteria, recognizes the tissues, and labels them. **RESULTS.** We implemented a software environment for processing digitized images and developed a model that classifies different tissues with an 85% accuracy. **DISCUSSION.** New possibilities for processing histological images, providing the most relevant diagnosis or predicting prognosis could ease the diagnostic process and improve patient treatment.

IZHODIŠČA

Uvealni melanom

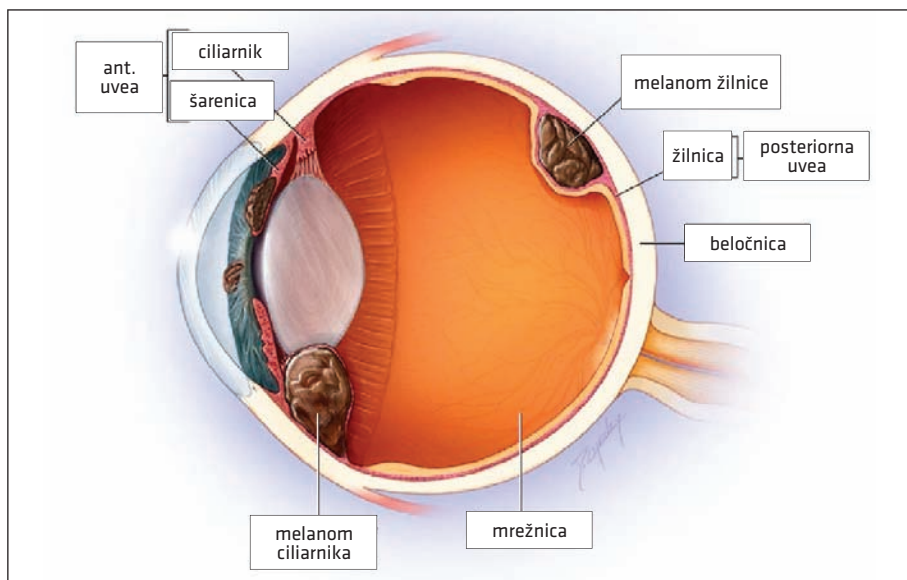
Uvea je žilna, srednja očesna ovojnica, ki jo sestavljajo šarenica, ciliarnik in žilnica. Melanom uvee, prikazan na sliki 1, se razvije iz melanocitov uvee, ki nastanejo iz celic nevralnega grebena (1, 2). Je najpogostejši primarni maligni tumor očesa pri odraslih (3). Najpogostejši so melanomi žilnice (85–90 %) (4). Večji melanomi žilnice so kupolaste ali gobaste oblike, saj se z rastjo tumorja relativno šibka Bruchova membrana napne in počí, tumor pa raste skozi razpoko pod mrežnico (5, 6). Mrežnica okrog tumorja lahko odstopi zaradi kopičenja eksudata med mrežnico in pigmentnim epitelijem mrežnice (6). Redkejši so melanomi ciliarnika (5–8 %) in šarenice (3–5 %) (4). Melanomi šarenice imajo ugodnejši potek z manjšo verjetnostjo zasevkov (2, 3). Navadno so diagnosticirani relativno majhni in pri mlajših bolnikih, 10–20 let prej kot melanomi žilnice (5, 6).

Epidemiologija

Srednja starost ob postavitvi diagnoze je približno 62 let (4). Incidenca je višja pri moških in v Evropi raste od juga z incidenco $< 2/1.000.000$ proti severu z incidenco $> 8/1.000.000$ (7, 8). V Sloveniji se bolezen pojavlja z incidenco 7,8/1.000.000 za moške in 7,4/1.000.000 za ženske (9). Kljub napredku pri diagnosticiranju in zgodnjemu zdravljenju melanoma uvee se stopnja preživetja ni izboljšala in se ne spreminja zadnjih 50 let. Smrtnost zaradi melanoma uvee je 35 % v petih in 50 % v desetih letih od postavitve diagnoze (3).

Dejavniki tveganja

Dovzetnejši za razvoj melanoma uvee so posamezniki s svetlo kožo, svetlimi lasmi ter modro ali zeleno barvo oči (5). Izmed vseh melanomov uvee je družinskih 0,6 %. Pogosteje se razvije v sklopu sindromov *xeroderma pigmentosum*, Li-Fraumeni ter družinskega sindroma atipičnih nevusov in



Slika 1. Tkiva, iz katerih lahko vznikne uvealni melanom (7). Ant. uvea – sprednja (anteriorna) uvea.

melanoma (2, 3). Displastični nevusi, nevusi šarenice ali žilnice, kožni melanomi ter očesna in okulodermalna melanocitoza so povezani z večjim tveganjem za razvoj melanoma uvee (2, 5). Osebe s somatsko ali zarodno mutacijo gena za s prvim odkritim genom za dovzetnost za raka dojke povezano beljakovino 1 (angl. *BRCA1 associated protein 1*, *BAP1*) imajo večje tveganje za razvoj melanoma uvee in kože ter drugih tumorjev (5).

Klinična slika

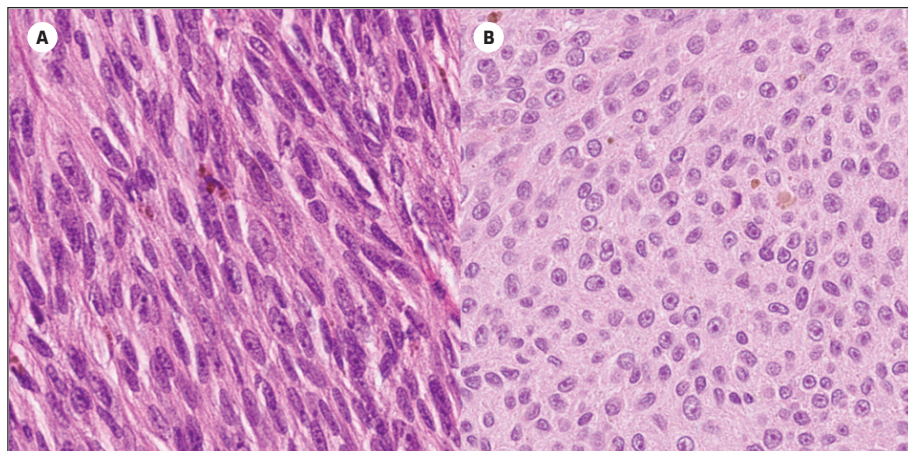
Pri večini bolnikov se uvealni melanom kaže kot neboleča izguba ali izkrivljanje vida. Lahko pride tudi do zamegljenega vida in motnjav, ki jih bolnik vidi kot madeže, niti ali delce pajčevine. Neredko večji tumorji povzročijo odstop mrežnice, kar se kaže s svetlobnimi bliski in figurami v vidnem polju (fotopsija) (2, 5).

Kadar uvealni melanom prizadene sprednji del očesa, lahko bolniki sami opazijo spremembo barve šarenice. Tudi kronično vnetje očesne veznice (kronični konjunktivitis) lahko kaže na uvealni mela-

nom. Tumorji ciliarnega telesa lahko povzročijo asimetrični astigmatizem zaradi premika očesne leče. Bolečina v očesu je redka, lahko se pojavi sekundarno zaradi vnetja ali glavkoma (2). Približno tretjina bolnikov je ob diagnozi asimptomatskih (2, 5, 10).

Histopatološke lastnosti

Histopatološko delimo uvealne melanome glede na tip celic v vretenastocelične (slika 2, A), epiteloidnocelične (slika 2, B) ter mešanocelične, v katerih je vsaj 10 % vsakega tipa celic (2, 3). Vretenastocelični melanomi rastejo počasneje in imajo boljšno napoved (2). Vretenaste celice so obdane z gostim mrežjem retikulina in imajo podolgovata jedra (2, 3). Epiteloidne celice so večje, imajo obilno citoplazmo in jasne celične meje (6). Jedro je večje, okroglo, z velikim eozinofilnim jedrcem (2, 6). Prisotna je izguba povezanosti z zunajceličnim prostorom in med sosednjimi celicami (6). Mitotična aktivnost je večja kot v vretenastih celicah, epiteloidni tumorji rastejo hitreje in imajo agresivnejši potek (2, 6).



Slika 2. A – vretenaste celice, B – epiteloidne celice. Sliki sta bili posneti pri 400-kratni povečavi.

Zasevanje

Ne glede na primarno zdravljenje melanoma uvee skoraj polovica bolnikov razvije zasevke. Zasevanje je hematogeno, najpogostejše v jetra (90–95 %) (2). Po pogostosti sledijo zasevki v pljuča in kosti (5). Ob odkritju zasevkov je napoved slaba, s povprečnim pričakovanim preživetjem sedem mesecev. Za napredovalo bolezen z zasevki ni učinkovitega zdravljenja (3).

Napovedni dejavniki

Velikost tumorja je najpomembnejši klinični napovedni dejavnik, saj vsako povečanje debeline tumorja za milimeter poveča tveganje za zasevanje v 10 letih za 5 % (2, 3, 5). S slabo napovedjo so povezani (3, 6, 11):

- prisotnost epiteloidnocelične komponente v tumorju,
- visoka mitotična aktivnost,
- velik povprečni premer desetih največjih jedrc,
- visoka gostota drobnih žil,
- prisotnost žilnih zank in
- intenzivnejša infiltracija tumorja z limfociti in makrofagi.

Negativni napovedni dejavniki so še (2):

- višja starost bolnika,
- lega tumorja pred ekvatorjem in
- rast skozi beločnico.

V večini uvealnih melanomov so nenaključne kromosomske anomalije na kromosomih 1, 3, 6 in 8, ki lahko služijo kot napovedni označevalci. Na kromosomu 3 je zapisan tumor supresorski gen *BAP1*, katerega inaktivirajoče mutacije so pogoste v melanomih, ki so zasevali (2). Monosomija kromosoma 3, velik bazalni premer tumorja in epiteloidnocelični tip so najpomembnejši dejavniki tveganja za smrt zaradi melanoma uvee (3).

Diagnostika in zdravljenje uvealnega melanoma

Bolnike s sumljivimi pigmentiranimi lezijami mora pregledati oftalmolog, ki ima klinično strokovno znanje o očesnih tumorjih. Klinični videz in oftalmoskopske lastnosti pomagajo pri razlikovanju majhnih melanomov od benignih nevusov. Prisotnost subretinalne tekočine, oranžnega pigmenta in dokumentirana rast na fotografiji fundusa so najdbe, ki podpirajo diagnozo melanoma (2).

Melanomi imajo na UZ po navadi nizko notranjo odbojnost. Večja kot je dimenzija lezije, večja je verjetnost, da je lezija neoplastična, z večanjem debeline pa se povečuje tudi možnost oddaljenih zasevkov. Lezija, debelejša od treh milimetrov, je verjetno melanom. V primerih nejasnosti pri

slikovnih preiskavah je potrebna biopsija za potrditev diagnoze (10).

Diferencialna diagnoza

Klinično pomembni diferencialni diagnozi uvealnega melanoma sta melanocitni nevus in zasevki. Zasevki so najpogostejši znotraj očesni maligni tumorji. Najpogostejši so zasevki raka dojke, sledijo zasevki pljučnega raka (2).

Nove možnosti pri analizi histopatoloških preparatov

Analiza slik histoloških preparatov je lahko zelo zahtevna, iz česar izvira potreba po novih metodah, ki bi analizo olajšale. Nove možnosti se odpirajo predvsem z razvojem računalniških orodij. Na voljo so programska okolja, ki omogočajo delo z digitaliziranimi histološkimi preparati, kar lahko olajša delo patologov, pripomore k hitrejši in natančnejši diagnozi ter posledično k boljšemu zdravljenju. Pri tem velja omeniti, da so nekatere storitve plačljive, npr. Philips IntelliSite Pathology Solutions® ali Concentriq by Proscia®, nekatere pa so na voljo brezplačno (12, 13). Na slednje se bomo osredotočili v tem prispevku.

Z uporabo takšnih okolij lahko vsi uporabniki z dovoljenjem dostopajo do slik, jih organizirajo, analizirajo ali delijo z drugimi. Na slikah lahko tudi označijo različna področja ali patološke strukture. Pri tem oznake ostanejo shranjene v programu, kar omogoča ponovni pregled preparata s shranjenimi oznakami. To lahko olajša konzultacije, saj bi lahko točno označili strukture ali predele, glede katerih si patolog želi drugo mnenje.

Programer z ustreznim znanjem lahko napiše nove, naprednejše modele, s katerimi nadgradi že obstoječo programsko opremo ter olajša delo raziskovalcem. Odvisno od izbranega okolja in potreb delovne skupine lahko napišemo programe za delo s slikami po meri. Tovrstni programi lahko potencialno samodejno razvrstijo (klasifi-

cirajo) tkiva oz. segmentirajo slike. Lahko bi postavili tudi delovno in najverjetnejše diferencialne diagnoze ter napovedali prognozo glede na histopatološke slike.

Vloga strojnega učenja pri segmentaciji slik

Če želimo posamezna tkiva na slikah identificirati s pomočjo računalniškega programa, jih moramo najprej pravilno segmentirati, tj. razdeliti na skupine. Pri tem obstajata dve glavni možnosti.

Če imajo tkiva enostavno določljive značilnosti, lahko uporabnik sam določi vse kriterije, jih ročno vnese v kodo programa in program na podlagi teh kriterijev segmentira tkiva na sliki. Enostavni kriteriji so lahko npr. prevladujoča barva, pravilna oblika celic itd.

V kompleksnejših primerih, ki so v analizi patoloških preparatov pogostejši, so posamezna tkiva določljiva na podlagi oblik in velikosti celic ter drugih morfoloških značilnosti, ki se jih težje enoznačno ročno definira. V teh primerih so za segmentacijo tkiv na slikah primernejši modeli strojnega učenja. Ti se učijo na primerih pravilno segmentiranih slik ter avtomatično poskušajo najti ključna pravila oz. značilnosti teh tkiv, na podlagi katerih lahko najbolj pravilno segmentirajo nove slike. Množica slik oz. podatkov, na katerih se model uči, se imenuje učna množica. Množica slik, na katerih se v nadaljevanju preverja pravilnost delovanja modela, se imenuje testna množica (14).

Predpogoj, da model lahko na slikah najde omenjene ključne značilnosti, je, da morajo biti slike narejene v ponovljivih pogojih ter biti ponovljive kakovosti. V primeru, da je kakovost slik neponovljiva, se namreč model ne bo uspel naučiti značilnosti, na podlagi katerih lahko uspešno segmentira sliko, kar bo vodilo v manjšo uspešnost modela.

Za učenje modela potrebujemo dovolj veliko učno množico, ki je sestavljena iz

pravilno segmentiranih tkiv. To zahteva delo usposobljenih strokovnjakov, ki ročno segmentirajo čim večje število slik, lahko tudi več tisoč. Pri tem morajo segmentirati vse slike po istih merilih ter z enako natančnostjo, kar zahteva medsebojno usklajevanje strokovnjakov pred segmentacijo. V slikah učne množice morajo biti različna tkiva tudi čim bolj enakovredno zastopana. Če bodo učne slike namreč vsebovale neko tkivo A v 95 % slike, lahko program za optimalno točnost preprosto označi vsa tkiva na sliki kot tkivo A, saj tako pravilno segmentira 95 % slike. Če pa so na voljo učne slike, na katerih so enakovredno zastopana različna tkiva, model ne bo dal posebne teže eni ali drugi vrsti tkiva. Težavo neenakomerne zastopanosti je možno delno rešiti s prilagajanjem učenja modela ali pa z dodajanjem oz. odvzemanjem ustreznih slik iz učne množice (14).

Ključni, a pogosto spregledani opravili pri segmentiranju slik sta predobdelava in poobdelava slik. Pri predobdelavi je bistveno pretvoriti slike tako, da se ohranijo oz. izpostavijo značilnosti slike, ki bodo modelu predvidoma bolj koristne. Pogosto se odstrani šum, popravi kontrast, prilagodi barvni model itd. V predobdelavi se po potrebi popravlja slabo segmentirana področja slik s tehnikami, ki odstranijo neželene artefakte, kot so nepravilna segmentacija drobnih področij znotraj pravilno segmentiranih področij (14).

Izbira modela strojnega učenja in njegovih nastavitev je močno odvisna od specifičnega raziskovalnega vprašanja. Zahteva razumevanje tako delovanja modela kot tudi specifičnih lastnosti tkiv, ki so prisotna na učnih in testnih slikah.

Hipoteza

Naša hipoteza je bila, da lahko napišemo model, ki bo dovolj zanesljivo določil tipe tkiv na slikah stekelc s preparati uvealnega melanoma, ter da lahko ta program uspešno vključimo v programsko opremo za

digitalno shranjevanje, organiziranje in analizo slik.

METODE

Priprava preparatov in zajem slik

Z Inštituta za patologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani smo prejeli digitalizirane slike 16 primerov uvealnega melanoma 14 različnih bolnikov. Vsi so imeli potrjeno diagnozo uvealnega melanoma. Vsi histološki preparati so bili pripravljeni po standardnem postopku procesiranja tkiva. Vse histološke rezine so bile obarvane s hematoksilinom in eozinom po enakem protokolu v aparatu Ventana HE 600, proizvajalca Ventana Medical Systems Inc., Arizona, ZDA. Celotne preparate smo posneli pri 400-kratni povečavi s sistemom Nano Zoomer S360 proizvajalca Hamamatsu, Photonics K. K., Japonska.

Rezultat slikanja so slikovne datoteke s tremi kanali, ki predstavljajo rdečo, zeleno in modro barvo (angl. *red, green, blue*, RGB), ki so na videz take, kot bi jih posnelo človeško oko, in torej intuitivne za ročno prepoznavanje regij. Datoteke so bile shranjene v formatu .ndpi (15).

Programska okolja za delo s slikami

Za delo s pridobljenimi slikami obstaja več programskih okolij. Po pregledu razpoložljivih okolij smo se odločili za odprto mikroskopsko okolje (angl. *Open Microscopy Environment*, OMERO), ki je prosto dostopno (16, 17). To je podporno okolje vrste odjemalec/strežnik za vizualizacijo znanstvenih slik in njihovo obdelavo. Podpira več kot 140 slikovnih formatov, vključno s formatom .ndpi, v katerem so bile zapisane naše slike. Po vzpostavitvi strežnika ter naložitvi slik nanj je omogočena organizacija slik, upravljanje intenzitete RGB-kanalov, kontrasta ter ročno določanje interesnih regij (angl. *Region of Interest*, ROI) poljubne oblike.

OMERO ima kakovostno dokumentacijo za osnovna opravila s slikami. Pomembna

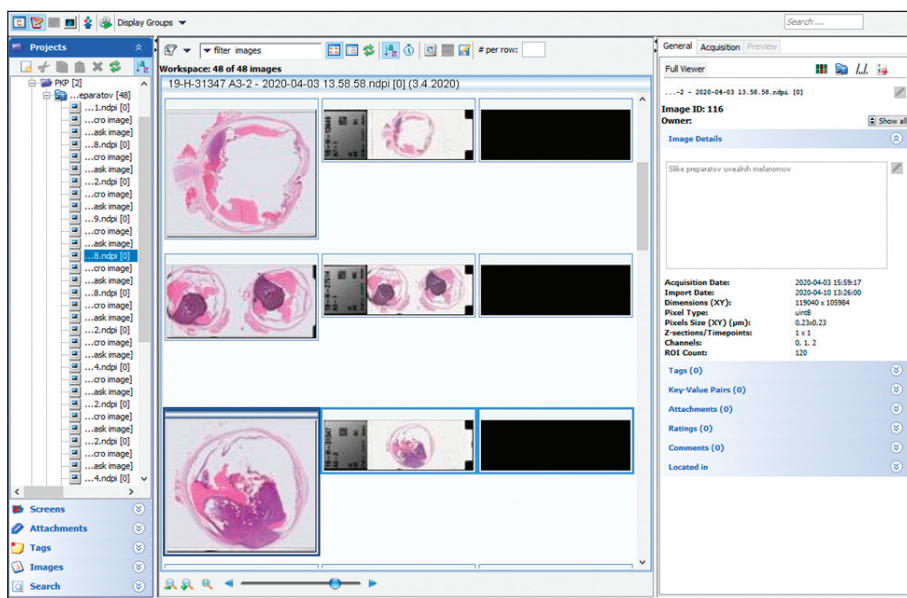
lastnost OMERA je možnost pisanja lastnih programov oz. skript, ki neposredno komunicirajo s strežnikom ter imajo dostop do vseh podatkov na strežniku. Z njimi se tako lahko izvajajo analize slik po željah uporabnika. Z uporabo ROI lahko ustvari izrezane regije slik ter jih analizira z uporabo ročno napisanih segmentacijskih postopkov ali pa z uporabo katerega izmed modelov strojnega učenja. Okolje omogoča povezovanje s programi, napisanimi v programskih jezikih Python, Matlab in Jython (18).

Očitna slabost okolja OMERA je pomanjkanje že pripravljenih skript za analizo slik z že naučenimi modeli strojnega učenja. Težava je delno rešljiva z uporabo modelov iz knjižnic, napisanih za jezike Python ali Matlab. Uporabnik mora za analizo slik napisati lastne skripte, kar je nepraktično v primerjavi z nekaterimi drugimi podpornimi okolji, ki vsebujejo že napisane modele, npr. ImageJ z vtičnikom slideJ, QuPath in Orbit (19–22). Slabost dokumentacije je tudi pomanjkljiva razlaga

dostopanja do spremljevalnih podatkov, ki jih vsebuje slikovna datoteka. OMERO nudi povezovanje z drugimi okolji, kot so CellProfiler, ImageJ, ilastik, Orbit, QuPath in TrackMate, s čimer omogoča uporabo dodatnih funkcionalnosti in že napisanih modelov v drugih okoljih na datotekah, shranjenih v okolju.

Okolje OMERO nam omogoča dostop do slik prek katerega koli računalnika, povezanega s strežnikom. Na posamezen računalnik lahko naložimo program OMEROinsight, tj. odjemalec, s katerim lahko uporabljamo vse funkcionalnosti, ki jih ponuja okolje OMERO (18). Na sliki 3 je posnetek zaslona med uporabo OMEROinsight.

Program OMEROinsight ni edina možnost za dostop do slik. Do njih lahko dostopamo tudi prek spletnega brskalnika, na strani omero.web, ki ima zelo podoben uporabniški vmesnik (18). Dostop prek spletne strani omogoča opazovanje slik, spreminjanje osnovnih nastavitev prikaza in shranjevanje interesnih regij, ne omogoča



Slika 3. Prikaz programa OMEROinsight. Na levi je meni, kjer izbiramo med mapami. Na sredini je prikazana vsebina mape. Na desni so prikazani podatki o izbrani sliki.

pa nalaganja novih slik, kar je mogoče le v programu OMEROinsight.

Možnost segmentacije

Kot že omenjeno, lahko na slikah označimo ROI. Področja lahko označimo s pravokotno, okroglo, točkovno ali poligonalno označbo. Področja, ki pripadajo istemu tkivu, lahko razvrstimo v skupno mapo za lažjo organizacijo, vsakemu področju posebej pa lahko dodamo tudi komentar, kot je ponazorjeno s primerom na sliki 4.

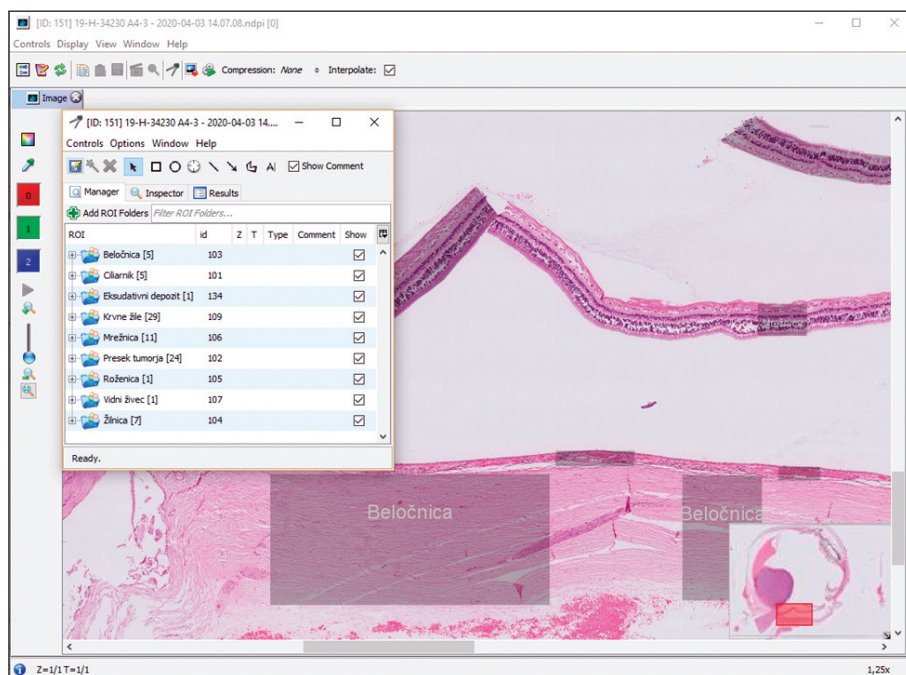
Metode strojnega učenja

Ob vključitvi metod strojnega učenja v razvrščanje tkiv na slikah uvee sta bila pomembna dva premisleka. Prvi je bila izbira učne množice, ki je morala vključevati dovolj raznolike in številčne primere tkiv. Drugi je bila izbira metode strojnega učenja, kjer smo želeli uporabiti preprosto

in učinkovito metodo, ki bi brez ogromne količine truda uspešno prepoznala pojavnost tumorskih celic na slikah preparatov ter tako predstavljala hitro izvedljivo rešitev, ki bi se jo lahko kombiniralo z uporabo digitalnega podpornega okolja in tako olajšalo delo specialističnega kadra.

Okviren razvoj modela strojnega učenja za določanje tipov tkiva na sliki je prikazan na sliki 5. Iz ročno segmentiranih slik stekelc smo pri 100-kratni povečavi izvozili posamezne ROI z eno samo vrsto tkiva. Povečava je bila izbrana tako, da so se posamezne celice še vedno dobro ločile med seboj, hkrati pa je bila velikost posamezne datoteke dovolj majhna za hitro delovanje programov. Za delo je bilo izbranih naslednjih 11 tkiv oz. tkivnih struktur, razvrščenih po abecednem redu:

- beločnica,
- ciliarnik,



Slika 4. Označevanje regij v programu OMEROinsight. Na preparatu so označene regije s prikazanim komentarjem, npr. imenom tkiva. V pojavnem oknu zgoraj levo je prikazan seznam skupin interesnih regij, ki so označene na preparatu.

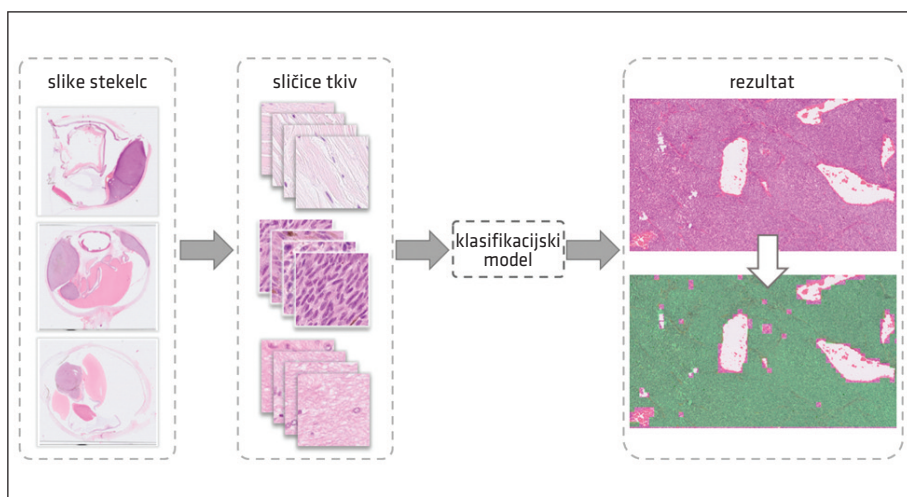
- eksudat,
- epiteloidne tumorske celice,
- krvne žile,
- mrežnica,
- roženica,
- šarenica,
- vidni živec,
- vretenaste tumorske celice in
- žilnica.

Slike tkiv smo razrezali na manjše kvadrate velikosti 100×100 slikovnih pik (v nadaljevanju sličice), ki so služili kot baza podatkov za kasnejše učenje modela. Velikost posamezne sličice je bila izbrana tako, da je bila sličica dovolj velika, da je gotovo vsebovala reprezentativen primer tkiva in s tem vse potrebne informacije, hkrati pa dovolj majhna, da smo za vsako tkivo imeli na voljo dovolj unikatnih primerov.

Izbrana tkiva so se razlikovala po barvah, zato se model ni učil na samih sličicah, ampak na preprostejši reprezentaciji sličic. Tako smo dosegli hitrejše delovanje modela in večjo odpornost na usmerjenost vzorca med slikanjem, saj je bil pomemben le barvni videz celic, ne pa njihova usme-

ritev v prostoru. Najprej smo za vsako RGB-sličico njene tri kanale, ki predstavljajo rdečo, zeleno in modro barvo, pretvorili v drugi barvni prostor, v katerem trije kanali ponazarjajo odtenek, nasičenost in intenzivnost (angl. *Hue, Saturation, Value*, HSV), saj je pri obarvanih histopatoloških vzorcih poleg same barve pomembno tudi, kako intenzivno obarvano je tkivo. Nato smo za vsako sličico izračunali barvni histogram, ki ponazarja porazdelitev barv v tkivu. Barvna ločljivost histograma je znašala 256, tako je bila vsaka sličica na račun uporabe vrednosti za odtenek, nasičenost in intenziteto opisana s trikrat toliko številčnimi vrednostmi oz. z vektorjem dolžine 768. Histogram kot preprostejša reprezentacija sličice je služil kot podatek v bazi za učenje modela. Ime mape, v kateri se je nahajala sličica, je služilo kot oznaka podatka. En vnos v bazi podatkov je bil tako sestavljen iz barvnega histograma sličice in imena tkiva. Na sliki 6 sta prikazani sličici beločnice in epiteloidnih celic s pripadajočima barvnima histogramoma.

Baza podatkov je vsebovala 9.503 označenih barvnih histogramov. Tkiva so bila



Slika 5. Prikaz poteka razvoja programske opreme. Iz shranjenih slik stekelc v okolju OMERO smo ustvarili bazo slikovnih primerov za različna tkiva. Na podlagi teh primerov se je učil razvrščevalni model, ki je nato na podani novi sliki lahko ocenil prisotnost tumorskega tkiva.

z izjemo žil med sabo približno enako zastopana. Za vsako tkivo je bilo na voljo 500–900 primerov za učenje, za žile pa približno 100, ker zanje ni mogoče najti večjega območja, ki bi bilo v celoti zapolnjeno s tem tkivom. Baza podatkov je bila naključno razdeljena na učno množico, ki je vsebovala 75 % vnosov v bazo, in testno množico, ki je vsebovala preostalih 25 % vnosov. Izbrana metoda strojnega učenja je bila metoda podpornih vektorjev (angl. *Support Vector Machine*, SVM), ki se je izkazala kot uporabno orodje za avtomatsko ravščanje tkiv (23). Metoda med učenjem razvršča podatke v razrede, pri čemer skuša postaviti pravila za opis posameznih razredov. Pravila so takšna, da razrede med sabo karseda učinkovito razmejijo (14). SVM je bila kot demonstracijska metoda za razvrščanje preprostih reprezentacij sličic tkiv v ustrezne razrede uporabljena zaradi preprostosti njene implementacije ter krajšega časa učenja modela v primerjavi z določenimi naprednejšimi metodami strojnega učenja, prav tako je bila nevarnost prekomernega prilagajanja modela podatkom ocenjena kot zadovoljivo nizka. Za namen te študije je bila uporabljena implementacija metode podpornih vektorjev v prosto dostop-

ni programski knjižnici *scikit-learn* (24). Uporabili smo linearno obliko jedra, pri čemer je bila za parameter regularizacije za namen kaznovanja napačnih odločitev modela uporabljena vrednost 1,0. Razvrščanje podatkov v izbrano število razredov je potekalo kot množica binarnih ravrstitev in ne kot simultana razvrstitev vseh kategorij tkiv.

REZULTATI

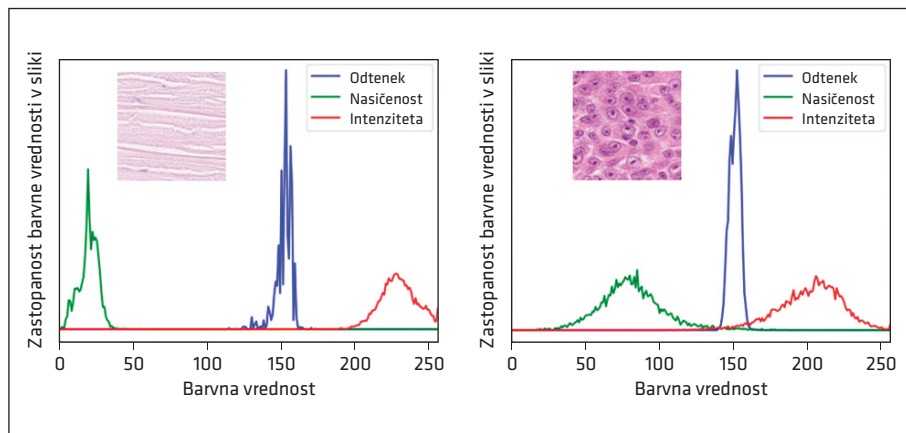
Opredelitev uspešnosti razvrščevalnega modela

Za opredelitev uspešnosti razvrščevalnega modela smo se poslužili treh pogosto uporabljenih metrik. To so:

- točnost (angl. *accuracy*),
- občutljivost (angl. *sensitivity*) in
- specifičnost (angl. *specificity*).

Sestavljene so iz različnih kombinacij možnih rezultatov, to so pravilno pozitivni (angl. *true positive*, TP), pravilno negativni (angl. *true negative*, TN), lažno pozitivni (angl. *false positive*, FP) in lažno negativni (angl. *false negative*, FN) rezultati (14).

Točnost je definirana kot razmerje med količino pravilnih napovedi in količino



Slika 6. Primer barvnih histogramov za različni tkivi. Obe strani sta sestavljeni iz 100 × 100 slikovnih pik velike sličice tkiva in barvnega histograma, ki ga sestavljajo tri krivulje različnih barv, ki predstavljajo vrednosti za odtenek, nasičenost in intenzivnost na sličici. Na levi je prikazana beločnica, desno pa epiteloide tumorske celice.

vseh napovedi oz. $(TP + TN)/(TP + TN + FP + FN)$. Občutljivost je definirana kot delež pravilno ugotovljenih pozitivnih izidov med vsemi pozitivnimi izidi oz. $TP/(TP + FN)$ in je pomembna, kadar imajo lažno negativni izidi visoko ceno. Pomen visoke občutljivosti se v medicini pokaže, kadar zaradi prekinitve izvajanja nadaljnjih preiskav ob negativnem rezultatu testa nastane huda škoda na bolnikovem zdravju. Pogosteje nastane večja škoda, če bolnemu človeku rečemo, da je zdrav, kot pa če zdravega pošljemo na dodatne preiskave, zaradi česar je zelo pomembna visoka vrednost te metrike. Specifičnost je po drugi strani definirana kot delež pravilno ugotovljenih negativnih izidov med vsemi negativnimi izidi oz. $TN/(TN + FP)$. Iz definicije sledi, da visoka specifičnost na račun redkih lažno pozitivnih izidov zmanjša potrebo po dodatnem

testiranju za potrditev izida. Obe metriki imata tako velik pomen v medicinski diagnostiki.

Model je tako obravnaval učno množico, naučeno shranil v model za kasnejšo uporabo in s pomočjo testne množice izračunal statistiko uspešnosti za vsako tkivo posebej, prikazano v tabeli 1, ter splošno statistiko za model, prikazano v tabeli 2.

Tabeli 1 in 2 opisujeta, kako uspešen je model, ko razvršča novo sličico velikosti 100×100 slikovnih pik, shranjeno pri 100-kratni povečavi, na kateri je izrazito zastopana ena vrsta tkiva. V testni množici so namreč shranjene sličice, pridobljene na enak način kot sličice v učni množici, saj je bila baza sličic povsem naključno razdeljena na učno in testno množico. Statistika na tej točki tako še ne opisuje, kako uspešen bi bil model pri segmentiranju območja, na

Tabela 1. Statistika uspešnosti modela po tkivih. Prvi stolpec vsebuje tkiva, ki so bila zajeta v analizo, nadaljnji stolpci pa metrike uspešnosti za vsako tkivo, izražene v deležih brez enot.

Tkivo	Občutljivost	Specifičnost
Beločnica	0,87	0,99
Ciliarnik	0,44	0,99
Eksudat	1,00	1,00
Epiteloidne tumorske celice	0,95	0,99
Krvne žile	0,75	1,00
Mrežnica	0,89	0,98
Roženica	0,92	0,97
Šarenica	0,78	0,95
Vidni živec	0,89	0,99
Vretenaste tumorske celice	0,96	0,99
Žilnica	0,74	0,99

Tabela 2. Splošna statistika uspešnosti modela. Metrike so izražene v deležih brez enot. Točnost modela je 0,85.

Mere modela	Občutljivost	Specifičnost
Mere modela brez obteženosti	0,84	0,99
Mere modela, obtežene glede na zastopanost tkiva	0,85	0,98

katerem je prisotnih več vrst tkiv, je pa oprijemljiv pokazatelj obnašanja modela na primerih, analognih zbranim v bazi.

Iz tabele 2 sledi, da je splošna točnost modela 85-%, kar zajema razvrščanje vseh tkiv. Za postavitev diagnoze je najpomembnejša pravilna identifikacija tumorskega tkiva, kar opisuje občutljivost v tabeli 1. Ta znaša 95 % za epiteloidne tumorske celice in 96 % za vretenaste tumorske celice. Model torej na sliki preparata uspešno prepozna tumorsko tkivo, njegova celokupna točnost pa je nižja na račun slabšega prepoznavanja tkiv, kot sta ciliarnik in šarenica. Tu se je treba spomniti, da največji delež uvealnih melanomov predstavljajo melanomi žilnice, medtem ko so melanomi ciliarnika in šarenice redkejši. Poraja se torej vprašanje, ali bi pri tako nizki občutljivosti za ciliarnik in šarenico lahko tvegali neuspešno prepoznavo melanoma ciliarnika ali šarenice. Odgovor je negativen in izvira iz načina, kako je model zasnovan. Model slike očesa ne razdeli na tkiva in ne išče tumorskih sprememb v prepoznanih tkivih ali ob njih, temveč pregleda celotno sliko in zazna prisotnost tumorskega tkiva popolnoma neodvisno od sosednjih vrst tkiva. Zanima ga samo lokalna barvna porazdelitev na preiskovanem območju, na podlagi katere prepozna vrsto tkiva. Gre torej za prepoznavanje vzorca, ki ga tvori posamezno tkivo, in ne za logično sklepanje, ki ga je ob ogledu slike sposoben specialist patologije, ki na podlagi znanja iz histologije in patologije lahko prepozna patološko spremembo. V analizo bi bilo mogoče vključiti tudi prostorsko informacijo, kar bi verjetno izboljšalo rezultat razvrščanja, saj bi algoritem odločitve sprejemal na podlagi bolj raznolikih podatkov.

Matrika zmot

Pravilne in napačne napovedi za vsa tkiva smo povzeli v matriki zmot, ki je prikazana na sliki 7. Matrika zmot je transparenten način prikaza podatkov, iz katerega lahko sklepamo o medsebojnih zamenjavah

pri razvrščanju tkiv. Da bi zajeli še informacijo glede količine testnih primerov za vsako tkivo, vrednosti v matriki nismo normalizirali. V njej lahko za izbrano tkivo odčitamo, kolikokrat je model podal pravilno oz. napačno napoved, kar omogoča tudi ugotavljanje morebitnih medsebojnih zamenjav. V idealnem primeru, v katerem do napačnih napovedi sploh ne bi prišlo, bi na diagonalnih mestih imeli število testnih primerov za vsako tkivo, izven diagonale pa bi bile ničelne vrednosti. V našem primeru so vrednosti izven diagonale konsistentno bistveno nižje od diagonalnih, izstopajo pa napovedi v primeru ciliarnika. Slednji je bil večkrat napačno razvrščen v druge kategorije, kar se ujema z izračunano občutljivostjo v tabeli 1. Pri drugih tkivih ne prihaja do drastičnih odstopanj oz. zamenjav.

Preizkus modela

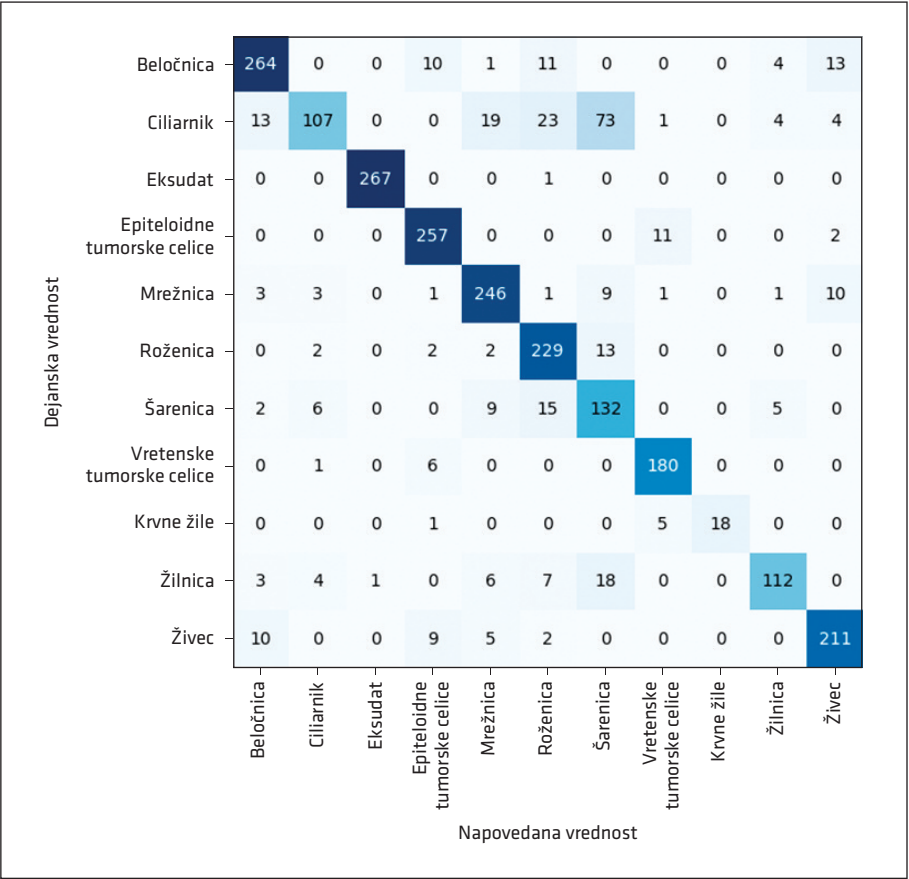
Po ugotovljeni zadovoljivi uspešnosti ravščanja posameznih tkiv smo model preizkusili na večjih testnih slikah, ki so vsebovale različna tkiva ter bile prav tako kot primeri za učenje shranjene pri 100-kratni povečavi. Pri izbiri teh slik smo bili posebno pazljivi, da zagotovo niso bile del učne ali testne množice. Tako smo zagotovili, da smo model preizkusili na primerih, ki jih nikoli prej ni videl, hkrati pa je to korak dlje od opisa uspešnosti modela, kot ga predstavljata tabeli 1 in 2.

Metoda drsečega okna

Model za preizkus je testno sliko obdelal z metodo drsečega okna (angl. *sliding window*), ki je uveljavljena tehnika pri tovrstnih nalogah (25). Metoda deluje tako, da se okno velikosti $(2n+1) \times (2n+1)$ slikovnih pik najprej umesti v levi zgornji kot. Nato se premika proti desni za eno slikovno piko naenkrat. Ko dokonča vrsto, se vrne nazaj na začetek vrste, se premakne eno slikovno piko nižje in nadaljuje desno do konca vrste. Tako skenira celotno sliko, pri čemer vsak del slike »vidi« večkrat. Na vsaki pozici-

ciji drsečega okna model izračuna barvni histogram območja, ki ga okno trenutno pokriva. S poprej shranjenim modelom histogram razvrsti in tako določi tkivo, ki naj bi pokrivalo območje okna. Ker je za diagnostiko najpomembnejše uspešno prepoznavanje tumorskega tkiva, vrne tudi kopijo vhodne slike, na kateri je pobarvano območje, zaznano oz. razvrščeno kot tumorsko tkivo. Posamezna slikovna pika na sliki je pobarvana takrat, ko je bilo kot tumorsko tkivo prepoznano celotno okno, katerega sredinska točka je ravno ta slikovna pika. Na ta način smo dosegli natančno določanje mej posameznega prepoznanega tkiva.

Velikost drsečega okna in predobdelava slike sta bili določeni z željo po kompromisu med uspešnostjo in računsko zahtevnostjo. Ker drseče okno vsak del slike obdela večkrat, je razvrščanje velike slike dolgotrajna in zahteva veliko količino delovnega pomnilnika. Samo na večjih slikah z različnimi območji pa lahko jasno preverimo, ali model res loči tumorsko tkivo od vseh ostalih. Slik, ki prikazujejo več različnih območij in ki so bile shranjene pri 100-kratni povečavi, ni bilo mogoče razvrstiti z osebnim računalnikom pri velikosti okna, kot je bila določena pri učenju modela, zaradi prevelike zahtevane prostornine



Slika 7. Matrika zmot. Na navpični osi se nahajajo dejanske kategorije vnosov v testni množici, na vodoravni pa vrednosti, kot jih je napovedal model. Za lažjo predstavbo so polja obarvana glede na vsebovano vrednost.

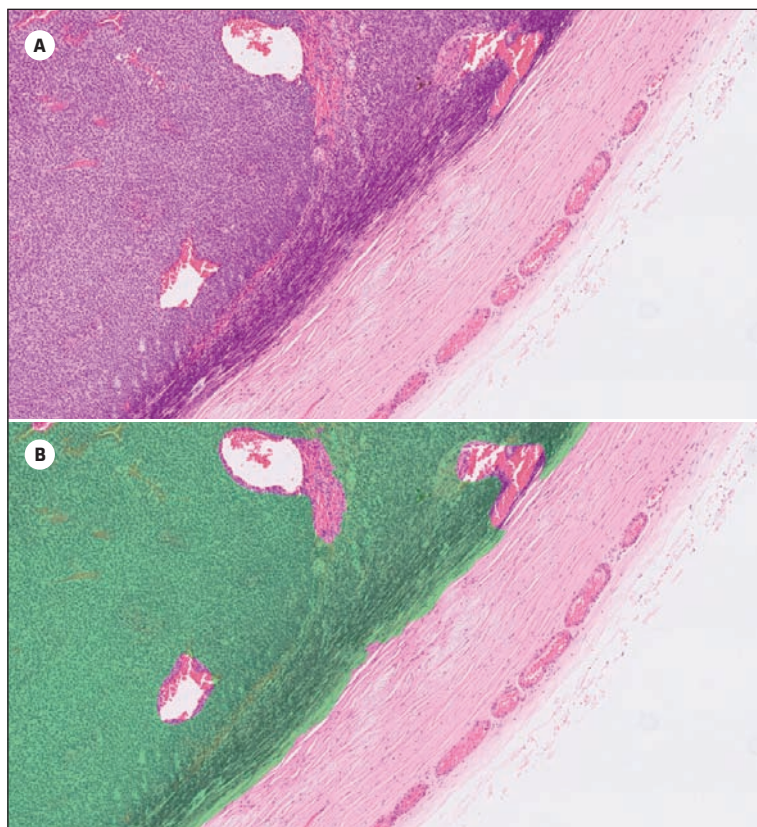
(kapacitete) pomnilnika. Zato so bile pred testiranjem slike pomanjšane na četrtno svoje velikosti, kar ni preseglo razpoložljivega pomnilnika, hkrati pa je bilo zaradi tega treba ponovno določiti tudi velikost okna. Ker so bile testne slike shranjene pri enaki povečavi kot učne slike in hkrati pomanjšane na četrtno, je tudi velikost okna pri testiranju znašala četrtno velikosti okna pri učenju, povečano za eno slikovno piko v vsaki smeri, tako da je bila vsaka stranica dolga liho število slikovnih pik in je bilo mogoče enostavno določiti sredinsko slikovno piko. Velikost okna je tako znašala 51×51 slikovnih pik. Vsa koda je bila napisana v programskem jeziku Python in vključena v podporno okolje.

Primeri delovanja modela

Trije različni primeri delovanja modela so prikazani na slikah 8, 9 in 10. Vsak par slik predstavlja enako območje. Prva slika prikazuje izvirno sliko. Na drugi sliki je z zeleno barvo označeno območje, ki ga je model prepoznal kot območje z vretenastimi ali epiteloidnimi tumorskimi celicami.

Na sliki 8 je prikazan primer uspešne razvrstitve. Model pravilno označi območje s tumorskim tkivom. Prav tako se pravilno izogne označevanju žil znotraj tumorja in jasno preneha z označevanjem na meji med tumorjem ter beločnico.

Na sliki 9 je prikazan še en primer uspešne razvrstitve. Model pravilno označi skoraj celo območje s tumorskim tkivom,



Slika 8. Primer uspešne razvrstitve. A – izvirna slika, B – slika, na kateri je z zeleno barvo označeno območje, prepoznano kot tumorsko tkivo.

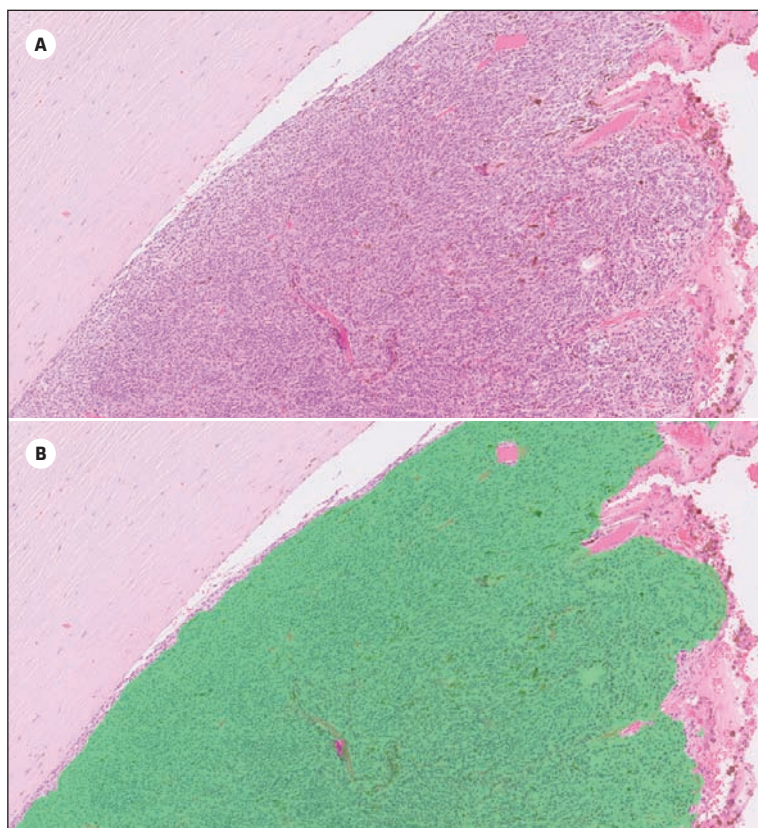
pri čemer izpusti le majhna območja tumorskih celic na meji med tumorjem in beločnico. Tudi tukaj pravilno izpusti območja znotraj tumorja, ki ne vsebujejo tumorskih celic, in preneha z označevanjem na delu tumorja, kjer se začne mrežnica.

Na sliki 10 je prikazan primer manj uspešne razvrstitve. Model pravilno označi le tisti del tumorja, ki ne vsebuje nekroze.

RAZPRAVA

Uspešnost modela strojnega učenja je neposredno odvisna od kakovosti vhodnih podatkov v učni in testni množici (14). To vodi lo se lepo kaže tudi na naših primerih. Model je prejel veliko količino slikovnih primerov vretenastih in epitelioidnih tumorskih

celic, ki so vsebovali zgolj in samo te celice. Posledici sta dve, po eni strani se model pri označevanju uspešno izogne žilam znotraj tumorja, po drugi strani pa sploh ne označi dela tumorja, ki vsebuje nekrozo. Slednje bi lahko rešili tako, da bi v učno in testno množico tkivom dodali še razred nekroze, da bi se model naučil tudi značilnosti tovrstnih regij. Vključitev primerov nekroze in ostalih anomalij v tumorskem tkivu je odvisna od razpoložljivosti slik preparatov, ki vsebujejo tovrstna območja, saj bi za uspešno učenje modela morali nabrati primerno število primerov, kar nam predstavlja izhodišče za nadaljnje delo. Vsekakor je bolje, da model označi preveliko območje, kot pa premajhno, saj je



Slika 9. Primer uspešne razvrstitve. A – izvorna slika, B – slika, na kateri je z zeleno barvo označeno območje, prepoznano kot tumorsko tkivo.

cena dodatnih preiskav zanemarljiva v primerjavi s ceno, ki jo plača nezdravljen bolnik.

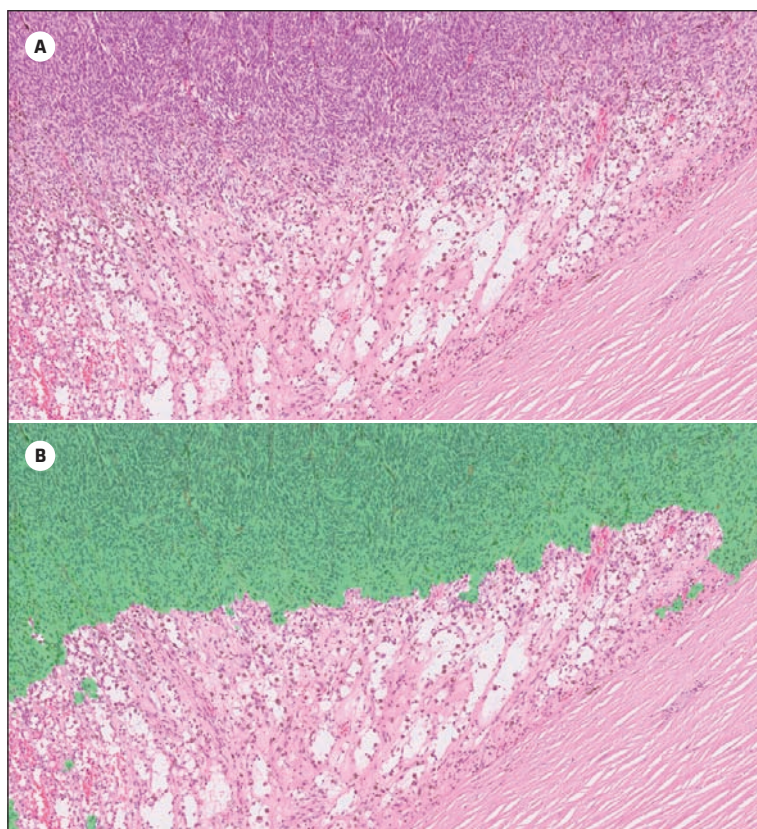
Možnosti nadaljnjega razvoja

Diagnostika in napoved prognoze

Uspešna avtomatska segmentacija tkiv in identifikacija tumorskega tkiva sta dobro izhodišče za nadaljnji razvoj. Kot smo omenili že v uvodu, bi na podlagi uspešno razvrščenih regij lahko program podal delovno in najverjetnejše diferencialne diagnoze. Pri slednjih bi lahko podal še stopnjo verjetnosti in jih po verjetnosti tudi razvrstil. Tako bi zdravnikom potencialno olajšali odločitve za dodatne teste ter jim ob negativnih ali neprepričljivih rezultatih testov pri-

hranili čas in miselni napor pri kasnejšem iskanju diferencialnih diagnoz.

Poleg diagnostike bi programsko opremo lahko razširili tudi v model napovedi prognoze, ko bi bila ustrezna diagnoza že postavljena. Model bi temeljil na že obstoječem, trenutnim kategorijam tkiv pa bi dodali še kategorije, kot so nekroza, krvavitve, vnetja itd. Poleg tega za posamezne regije ne bi obravnavali zgolj lokalne barvne porazdelitve, ampak bi za vsako sliko samodejno izračunali tudi druge parametre, za katere obstaja povezava s prognozo. Med pomembnejšimi prognostičnimi dejavniki, ki bi jih lahko dodatno upoštevali, so velikost tumorja, njegova lokacija v očesu, prevladujoč tip celic, velikost jeder celic



Slika 10. Primer manj uspešne razvrstitve. A – izvorna slika, B – slika, na kateri je z zeleno barvo označeno območje, prepoznano kot tumorsko tkivo.

(povprečna vrednost in standardni odklon površine, obsega in dolžine ter širine jedrc), povprečni premer desetih največjih jeder, prisotnost žilnih zank in mitotično aktivnost (2, 3, 5, 6, 10).

Uporaba naprednejših metod strojnega učenja

Po omembi možnosti nadaljnjega razvoja na področju diagnostike in napovedi prognoze se velja vrniti k izbiri metode strojnega učenja za namen razvrščanja posameznih tkiv na slikah preparatov. Za uporabo v histopatologiji je bilo do danes preizkušenih že veliko metod strojnega učenja. Pomembno se je zavedati, da so različne metode primerne za različne primere in da povsem univerzalna rešitev ne obstaja (26).

Predvsem prognostični dejavniki, kot sta npr. velikost jeder celic in lokacija tumorskega tkiva v očesu, vključujejo tudi prostorsko informacijo, kjer ni pomembna le lokalna porazdelitev barvnih odtenkov. Da bi segmentaciji dodali informacijo o možni prognozi, bi bilo treba poseči po naprednejših metodah strojnega učenja, ki bi namesto izračunanega histograma upoštevali celovito informacijo, ki jo ponuja slika.

Med doslej najuspešnejšimi rešitvami na tem področju so sistemi, ki temeljijo na globokem učenju, kot so npr. globoke konvolucijske nevronske mreže v primeru študije pljučnih tkiv in pristop s šibko nadzorovanim globokim učenjem, ki ne zahteva ročnega označevanja obsežne množice učnih primerov (27, 28). Tovrstni primeri dosegajo zanesljivost zdravnikov specialistov patologije in resnično ponujajo možnost velikega časovnega prihranka, so pa tudi bolj kompleksni in zahtevajo več načrtovanja. Ob tem bi izpostavili prednost našega sistema, ki je enostavnejši in hkrati vseeno dosega zadovoljivo uspešnost, da bi bil lahko v podporo specialistu patologije pri sprejemanju odločitev.

Uporaba sistema pri drugih patoloških spremembah

Koncepti, ki stojijo za programskim okoljem in razvrščevalnim modelom, so prenosljivi tudi na druge patološke spremembe. Delovanje modela ni vezano na število različnih tkiv, pomembno je le, da se tkiva vizualno ločijo med sabo. Za vsako novo bolezensko spremembo, ki bi jo želeli obravnavati na tak način, je potrebna izgradnja baze podatkov ter učenje modela.

Uporaba hiperspektralnega slikanja

Digitalna patologija se v večji meri osredotoča na digitalizirane RGB-slike histoloških preparatov. Skupine, ki se raziskovalno ukvarjajo s patologijo, v svojih raziskavah obravnavajo tudi uporabo multispektralnega in hiperspektralnega slikanja ter morebitne prednosti teh tehnik pred običajnimi RGB-slikami (29). Hiperspektralna slika lahko za razliko od RGB-slike s tremi kanali vsebuje tudi več sto kanalov in tako ponuja veliko informacij, tudi v območjih izven vidne svetlobe, ki so človeškemu očesu nedosegljiva (30).

V tehniki hiperspektralnega slikanja leži velik potencial za nadaljnji razvoj okolja, opisanega v tem članku. Model bi imel na voljo večjo količino informacij, ki bi zajele tudi bolj občutljive in težje zaznavne lastnosti posameznih tkiv. Predpostavljamo, da bi na takšnih slikah model lahko s še večjo gotovostjo prepoznal posamezna tkiva, saj bi bil bolj občutljiv na podrobnosti, ki na običajni RGB-sliki morda sploh ne bi bile vidne (30). Vključevanje te tehnike v naše podporno okolje za zdaj presega okvir tega članka.

ZAKLJUČKI

V članku smo opisali postavitve okolja za delo s slikami, ki omogoča delo na daljavo, shranjevanje, organizacijo in analizo slik. Razvili smo program, ki na sliki označi izbrana tkiva, prepoznana z metodami strojnega učenja. Obetajo se tudi možnosti

nadaljnega razvoja v avtomatskem postavljanju diagnoze ali ocenjevanju prognoze. Koncepti, predstavljeni v članku, so upo-

rabni tudi za druge patološke spremembe in načine slikanja, kot npr. hiperspektralno slikanje.

LITERATURA

1. Mayo Clinic. Where eye melanoma occurs [internet]. Mayo Clinic, 2020 [citirano 13. oktober 2023]. Dostopno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/eye-melanoma/symptoms-causes/syc-20372371>
2. Beek van G, Koopmans AE, Verdijs RM, et al. Diagnosis, histopathologic and genetic classification of uveal melanoma. In: Guy Huynh Thien Duc, Melanoma – From early detection to treatment. London: IntechOpen; 2013. p. 137–73. doi: 10.5772/53631.
3. Laver NV, McLaughlin ME, Duker JS. Ocular Melanoma. Arch Pathol Lab Med. 2010; 134 (12): 1778–84. doi: 10.5858/2009-0441-RAR.1.
4. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, et al. Uveal melanoma: Epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. Clin Ophthalmol. 2017; 11: 279–89. doi: 10.2147/OPTH.S89591.
5. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: Relatively rare but deadly cancer. Eye (Lond). 2017; 31 (2): 241–57. doi: 10.1038/eye.2016.275.
6. McLean IW, Saraiva VS, Burnier MN Jr. Pathological and prognostic features of uveal melanomas. Can J Ophthalmol. 2004; 39 (4): 343–50. doi: 10.1016/s0008-4182(04)80004-8.
7. Xu Y, Lou L, Wang Y, et al. Epidemiological study of uveal melanoma from US surveillance, epidemiology, and end results program (2010–2015). J Ophthalmol. 2020; 3614039. doi: 10.1155/2020/3614039.
8. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. EUROCare Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. Ophthalmology. 2007; 114 (12): 2309–15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032.
9. Jancar B, Budihna M, Drnovsek-Olup B, et al. Prognostic factors of choroidal melanoma in Slovenia, 1986–2008. Radiol Oncol. 2016; 50 (1): 104–12. doi: 10.1515/raon-2015-0009.
10. Chattopadhyay C, Kim DW, Gombos DS, et al. Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. Cancer. 2016; 122 (15): 2299–312. doi: 10.1002/cncr.29727.
11. Kaliki S, Shields C, Shields J. Uveal melanoma: Estimating prognosis. Indian J Ophthalmol. 2015; 63 (2): 93–102. doi: 10.4103/0301-4738.154367.
12. Philips digital and computational pathology product portfolio [internet]. Koninklijke Philips NV, 2004–2020 [citirano 2020 Sep 1]. Dosegljivo na: <https://www.usa.philips.com/healthcare/solutions/pathology/pathology>
13. Proscia: Pathology software for the modern digital laboratory [internet]. Proscia Inc., 2020 [citirano 2020 Sep 1]. Dosegljivo na: <https://proscia.com/>
14. Alpaydin E. Introduction, Supervised learning, Kernel machines, Design and analysis of machine learning experiments. In: Alpaydin A. Introduction to machine learning. Cambridge: MIT press; 2020. p. 1–22, 23–50, 395–432, 597–642.
15. Deri L, Martinelli M, Buijlow T, et al. nDPI: Open-Source High-Speed Deep Packet Inspection. 2014. NDPI: Open-source high-speed deep packet inspection. IWCMC 2014 – 10th International Wireless Communications and Mobile Computing Conference, p. 617–22. doi: 10.1109/IWCMC.2014.6906427.
16. Allan C, Burel JM, Moore J, et al. OMERO: flexible, model-driven data management for experimental biology. Nat Methods. 2012; 9 (3): 245–53. doi: 10.1038/nmeth.1896.
17. Moore J, Linkert M, Blackburn C, et al. OMERO and Bio-Formats 5: Flexible access to large bioimaging datasets at scale. In: Ourselin S, Styner MA, uredniki. Medical Imaging 2015: Image Processing. Bellingham: SPIE-International Society for Optical Engineering. 2015; 941307: 37–42. doi: 10.1117/12.2086370.
18. OMERO 5.6.2 Documentation [internet]. The Open Microscopy Environment, 2000–2020 [citirano 2020 Sep 1]. Dosegljivo na: <https://docs.openmicroscopy.org/omero/5.6.2/>
19. Schindelin J, Rueden CT, Hiner MC, et al. The ImageJ ecosystem: An open platform for biomedical image analysis. Mol Reprod Dev. 2015; 82 (7–8): 518–29. doi: 10.1002/mrd.22489.

20. Della Mea V, Baroni GL, Pilutti D, et al. SlideJ: An ImageJ plugin for automated processing of whole slide images. *PLoS One*. 2017; 12 (7): e0180540. doi: 10.1371/journal.pone.0180540.
21. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 16878. doi: 10.1038/s41598-017-17204-5.
22. Stritt M, Stalder AK, Vezzali E. Orbit image analysis: An open-source whole slide image analysis tool. *PLoS Comput Biol*. 2020; 16 (2): e1007313. doi: 10.1371/journal.pcbi.1007313.
23. Noble WS. What is a support vector machine? *Nat Biotechnol*. 2006; 24 (12): 1565–7. doi: 10.1038/nbt1206-1565.
24. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python, *JMLR*. 2011; 12 (85): 2825–30.
25. Rowley HA, Baluja S, Kanade T. Human face detection in visual scenes. *Adv Neural Inf Process Syst* 8. 1996; 875–81.
26. Jimenez-del-Toro O, Otálora S, Andersson M, et al. Analysis of histopathology images: From traditional machine learning to deep learning. In: Depeursinge A, *Biomedical Texture Analysis*. Amsterdam: Elsevier; 2017. p. 281–314. doi: 10.1016/B978-0-12-812133-7.00010-7.
27. Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med*. 2018; 24 (10): 1559–67. doi: 10.1038/s41591-018-0177-5.
28. Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nat Med*. 2019; 25 (8): 1301–9. doi: 10.1038/s41591-019-0508-1.
29. Ortega S, Halicek M, Fabelo H, et al. Hyperspectral and multispectral imaging in digital and computational pathology: A systematic review. *Biomed Opt Express*. 2020; 11 (6): 3195–233. doi: 10.1364/BOE.386338.
30. Amigo JM. Hyperspectral and multispectral imaging: Setting the scene. In: Amigo JM, *Data handling in Science and Technology*. Volume 32. Hyperspectral imaging. Amsterdam: Elsevier; 2020. p. 3–16. doi: 10.1016/B978-0-444-63977-6.00001-8.

Prispelo 11. 3. 2021

Lučka Marija Neudauer¹, Mateja Dolenc-Voljč²

Značilnosti kliničnega poteka kožnih T-celičnih limfomov v Sloveniji

Evaluating the Clinical Presentation of Cutaneous T-cell Lymphoma in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kožni T-celični limfom, fungoidna mikoza, limfoproliferativne bolezni, dermatoonkologija

IZHODIŠČA. Kožni T-celični limfomi so heterogena skupina limfomov, ki nastanejo zaradi maligne transformacije limfocitov T v koži. Najpogostejša oblika je fungoidna mikoza. Stadij bolezni pomembno vpliva na način zdravljenja in prognozo. **METODE.** V klinično kohortno raziskavo smo vključili 43 bolnikov s fungoidno mikozo, ki so med majem 2019 in julijem 2021 prišli na redni pregled v limfomsko ambulantno Dermatovenerološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Pridobili smo podatke o spolu in starosti ter anamnestične podatke o trenutnem stanju bolezni, vrsti in razširjenosti kožnih sprememb, trajanju kožnih sprememb, stadiju bolezni, dosedanjem zdravljenju in pridruženih boleznih. **REZULTATI.** Velika večina naših bolnikov je imela zgodnji stadij fungoidne mikoze, največ v stadiju IA (35 bolnikov), sledila sta stadij IB (5 bolnikov) in IIA (1 bolnik). V poznem stadiju sta bila v naši raziskavi le dva bolnika, eden v stadiju IIB in eden v stadiju IIIB. Makularne kožne spremembe je imelo 30 bolnikov, makule in plake 11 bolnikov, 2 bolnika pa sta imela tumorje ali eritrodermijo. Pri preverjanju povezave med vrsto kožnih sprememb in trajanjem bolezni nismo mogli potrditi statistično značilne razlike med tremi skupinami bolnikov ($p = 0,0528$). Večina bolnikov je bila zdravljena z lokalnimi kortikosteroidi in fototerapijo. Med najpogostejše pridružene bolezni naših bolnikov so spadale bolezni srca in ožilja, presnovne bolezni in nekatere druge kožne bolezni. **RAZPRAVA.** Rezultati naše raziskave so pomembni za boljše poznavanje skupine prebivalstva bolnikov s kožnim T-celičnim limfomom v slovenskem prostoru. Podobne raziskave v tujini obstajajo, podobna raziskava, ki bi sistematično pregledala klinične značilnosti, potek in intenzivnost bolezni pri naših bolnikih, pa v Sloveniji doslej še ni bila opravljena.

¹ Lučka Marija Neudauer, dr. med., Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Gradiškova ulica 10, 1000 Ljubljana

² Izr. prof. dr. Mateja Dolenc-Voljč, dr. med., Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Gradiškova ulica 10, 1000 Ljubljana; Katedra za dermatovenerologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; mateja.dolenc-voljc@mf.uni-lj.si

ABSTRACT

KEY WORDS: cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, lymphoproliferative disorders, dermatooncology

BACKGROUND. Cutaneous T-cell lymphomas represent a diverse group of lymphoproliferative disorders that are caused by a malignant transformation of T-cells in the skin. Mycosis fungoides is the most common type of cutaneous T-cell lymphoma. The stage of the disease importantly influences the type of treatment and prognosis. **METHODS.** Our research was a clinical cohort study that included 43 patients with mycosis fungoides. These patients were referred for a clinical check-up to the lymphoma clinic at the Department of Dermatovenereology in Ljubljana between May 2019 and July 2021. We obtained data on gender, age and anamnestic data about the current state of the disease, the type and dissemination of skin lesions, the duration of skin lesions, the stage of the disease, previous management of the disease and comorbidities. **RESULTS.** Most of our patients were in early stages of mycosis fungoides; 35 of the patients were in stage IA, 5 patients in stage IB, and 1 patient in stage IIA. The late stages of the disease were observed in two patients, i.e. stage IIB in one patient and stage IIIB in one patient. Macular lesions were observed in 30 patients, macules and plaques in 11 patients, and either tumor or erythroderma in 2 patients. The correlation between skin lesions and the duration of the disease was not statistically significant ($p=0.0528$). Most of our patients were treated with topical corticosteroids and phototherapy. The most common comorbidities were cardiovascular diseases, metabolic disorders and some other skin diseases. **DISCUSSION.** The results of our research are important for a better understanding of the population group of patients with cutaneous T-cell lymphoma in Slovenia. Similar studies exist abroad, however, a comparable study that systematically examines the clinical characteristics, course, and intensity of the disease in our patients has not yet been conducted in Slovenia.

IZHODIŠČA

Kožni T-celični limfomi (KTCL) so heterogena skupina bolezni. Razvijejo se v koži, kjer se limfociti T pričnejo nenadzorovano razraščati in se maligno preobrazijo (1). V nadaljnjem poteku bolezni se ob napredovanju kožnih sprememb bolezni lahko razširi tudi v bezgavke in notranje organe (2). KTCL predstavljajo 75–80 % primarnih kožnih limfomov, preostali delež povzročajo B-celični limfomi. Najpogostejši KTCL je mycosis fungoides ali fungoidna mikoza (FM), ki predstavlja 60 % vseh primarnih kožnih limfomov (3). FM se pojavlja kot indolentna, kronično potekajoča, napredujoča monoklonalna proliferacija limfocitov T v koži (2). Incidenca je 0,3–0,5/100.000 prebivalcev na leto in je v zadnjih letih

v porastu (4). Lahko se pojavi v vseh starostnih obdobjih. Najpogostejša je med 55. in 60. letom starosti in se približno dvakrat pogosteje pojavlja pri moških kot pri ženskah (5, 6). V začetnih stadijih se klinično kaže z eritematoznimi makulami ali plaki, ki pri večini bolnikov ne napredujejo v višji, tumorski stadij, pri približno tretjini bolnikov pa se lahko pojavijo ulcerirajoči tumorji, eritrodermija ali napredovanje bolezni v limfatični sistem, kri in notranje organe (7).

Parapsoriza je skupina kronično potekajočih eritematoskvamoznih bolezni kože. Vrh pojavnosti bolezni je med 40. in 50. letom starosti, pogosteje se pojavlja pri moških (8). Parapsorizo delimo v dve skupini: maloploskovno (angl. *small-plaque*

parapsoriasis) in velikoploskovno (angl. *large-plaque parapsoriasis*). Klinična slika in histopatološke spremembe se med parapsorazio in FM velikokrat prepletajo (9). Velikoploskovna parapsoriza je po mnenju večine zgodnji stadij FM. Ob sledenju bolnikov z velikoploskovno parapsorazio se je namreč napredovanje v t. i. *patch* stadij FM v nekaj letih pojavilo v 7,5–14 % (9). Stališča glede razmejitve med maloploskovno parapsorazio in FM niso enotna. Po mnenju nekaterih je maloploskovna parapsoriza predstopnja FM, po mnenju drugih pa je začetni stadij FM. Glede na ugotovitve histopatološke analize kože pa v zadnjih letih prevladuje mnenje, da je parapsoriza ne glede na velikost kožnih žarišč začetni stadij FM (10, 11).

Klinična slika kožnih T-celičnih limfomov

Klinična slika KTCL je raznolika, prisotne so lahko številne hipo-, hiperpigmentirane ali rdeče makule, plaki ali tumorji, ki lahko ulcerirajo, ko bolezen napreduje (12). V zgodnjih fazah sta klinična slika in anamnestični potek pogosto podobna nekaterim drugim kroničnim kožnim boleznim. Kožne spremembe pri FM so ostro omejene, eritematozne, luščeče makule (slika 1). Ko je zajeta tudi pokožnica, so značilni eritematozni, luščeči se plaki, ki so različno globoko infiltrirani (slika 2). Ob napredovanju bolezni se pojavljajo tumorji, lahko tudi nodusi, ki zajemajo celotno usnjico ali podkožje in lahko ulcerirajo (slika 3). Pojavljajo se lahko na mestih, kjer so prej bile makule in plaki, lahko pa nastanejo na predhodno na videz zdravi koži. Lahko se razvije tudi eritrodermija (2, 13).

Prizadeta koža je lahko hipopigmentirana, najverjetneje zaradi poškodovanih melanocitov in porušenega nastajanja melanina. Hipopigmentirane spremembe se pogosteje pojavijo na delih kože, ki ni izpostavljena soncu (14). Bolezen se lahko kaže tudi s hiperpigmentiranimi spremembami,

ki so jim lahko pridružene teleangiektazije in atrofija pokožnice (15).

Razvrstitev kožnih limfomov po sistemu koža, bezgavke, notranji organi in kri ter stadij kožnega T-celičnega limfoma

Tabela 1 prikazuje opredelitev kožnih limfomov glede na prizadetost kože in drugih organov.

Stadiji KTCL so prikazani v tabeli 2.

Potek bolezni

Potek FM je spremenljiv. Najpogosteje, v 75 %, ostane bolezen omejena na stadije IA–IIA. Pri teh bolnikih, kjer je prizadetih < 10 % kože, petletno preživetje ni okrnjeno. Ostalih 25 % ima agresivnejši potek s kasnejšim napredovanjem v višje stadije. V stadijih IIB–IVB znaša petletno preživetje le 10–20 %. Od vseh bolnikov jih približno 30 % razvije tumorje, eritrodermijo ali pa



Slika 1. Makule pri bolniku s fungoidno mikozo.



Slika 2. Makule in plaki pri bolniku s fungoidno mikozo.



Slika 3. Makule in tumor pri bolniku s fungoidno mikozo.

Tabela 1. Razvrstitev kožnih limfomov po sistemu koža, bezgavke, notranji organi in kri (angl. *skin, lymph nodes, viscera, blood, TNMB*) (17). T – koža (angl. *skin*), N – bezgavke (angl. *lymph nodes*), M – notranji organi (angl. *viscera*), B – kri (angl. *blood*).

T	T₁: makule, papule in plaki ($\leq 10\%$ površine kože) T_{1a} – makule T_{1b} – makule, papule in plaki T₂: generalizirane makule, papule in plaki ($\geq 10\%$ površine kože) T_{2a} – makule T_{2b} – makule, papule in plaki T₃: tumorji (vsaj en ≥ 1 cm v premeru) T₄: eritrodermija ($\geq 80\%$ površine kože)
N	N₀: bezgavke niso povečane N₁: klinično povečane bezgavke, histopatološko negativne N₂: klinično povečane bezgavke, histopatološko pozitivne (struktura bezgavk je ohranjena) N₃: klinično povečane bezgavke, histopatološko pozitivne (struktura bezgavk je delno porušena) N_x: klinično povečane bezgavke, brez histopatološke preiskave
M	M₀: ni prizadetosti notranjih organov M₁: prizadetost notranjih organov
B	B₀: atipične celice v krvi niso prisotne ($\leq 5\%$) B₁: $> 5\%$ atipičnih celic B₂: $\geq 1 \times 10^9/L$ Sézaryjevih celic

Tabela 2. Določitev stadija kožnega T-celičnega limfoma (17). T – koža (angl. *skin*), N – bezgavke (angl. *lymph nodes*), M – notranji organi (angl. *viscera*), B – kri (angl. *blood*).

Stadij	T	N	M	B
IA	T ₁	N ₀	M ₀	B ₀₋₁
IB	T ₂	N ₀	M ₀	B ₀₋₁
IIA	T ₁₋₂	N ₁₋₂	M ₀	B ₀₋₁
IIB	T ₃	N ₀₋₂	M ₀	B ₀₋₁
IIIA	T ₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₀
IIIB	T ₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₁
IVA1	T ₁₋₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₂
IVA2	T ₁₋₄	N ₃	M ₀	B ₀₋₂
IVB	T ₁₋₄	N ₀₋₃	M ₁	B ₀₋₂

se bolezen razširi na druge organe. Tveganje za invazivnost bolezni je sorazmerno z naravo in obsežnostjo kožnih sprememb, poveča se tudi pri tistih bolnikih, ki razvijejo kožne tumorje. Skupno preživetje pri KTCL je tako 85 %, a se med podtipi zelo razlikuje. Pri FM znaša 91 %, pri Sézaryjevem sindromu (levkemična oblika KTCL, za katero so značilne atipične maligne Sézaryjeve celice s centralnim T-celičnim fenotipom, prisotne v koži, bezgavkah in krvi) pa le 40 % (1, 2, 16).

Zdravljenje fungoidne mikoze in parapsoriazze

Začetne stadije FM in parapsoriazozo zdravimo z lokalnimi kortikosteroidi, ozko-spektralno fototerapijo z ultravijoličnimi žarki B valovne dolžine 311 nm (UVB 311) in sistemsko fototerapijo z ultravijoličnimi žarki A (angl. *phototherapy with ultra-violet radiation type A*, PUVA). Za lokalizirane plake in tumorje pride v poštev radioterapija. Če ne dosežemo začasnega izboljšanja bolezni in se stanje slabša ali pa bolezen kljub lokalnemu zdravljenju in fototerapiji napreduje v višje stadije, lokalno terapijo združimo s sistemskimi zdravili: z retinoidi, interferonom (IF) α ali nizkimi odmerki metotreksata. Kožo lahko obsevamo tudi z elektroni. Pri stadijih III ali IV

poleg lokalne terapije in različnih sestavov sistemskega zdravljenja (kot pri začetnih stadijih) uporabljamo še ekstrakorporealno fotoferezo in sistemsko kemoterapijo ter pri nekaterih imunofenotipih in težjem poteku limfoma zdravljenje s tarčnimi zdravili (brentuksimab, vedotin, mogamolizumab, alemtuzumab) (17).

METODE

Opravili smo klinično retrospektivno kohortno raziskavo. Vanjo smo vključili 43 naključnih bolnikov s FM in parapsoriazozo. To so bili bolniki, ki so med majem 2019 in julijem 2021 prišli na redni pregled v limfomsko ambulantno Dermatovenerološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana in so se s sodelovanjem strinjali. Naključnost vzorca smo dosegli na način, da smo vsem preiskovancem s KTCL, ki so ob naključnih dnevih prišli na pregled, ponudili sodelovanje v raziskavi. Pridobili smo podatke o spolu in starosti, družinski anamnezi, trenutnem stanju bolezni, trajanju kožnih sprememb, dosedanjem zdravljenju in pridruženih boleznih. Podatke o preiskovancih smo zapisali v posebej pripravljen vprašalnik. Opravili smo dermatološki pregled, opredelili lokalizacijo in vrsto kožnih žarišč, določili resnost bolezni (z orodjem za oceno na podlagi resnosti

bolezni (Severity-Weighted Assessment Tool, SWAT) in prilagojenim orodjem za oceno na podlagi resnosti bolezni (Modified Severity-Weighted Assessment Tool, MSWAT)) in opredelili stadij bolezni.

Na osnovi dermatološkega pregleda smo ocenili status kože, v okviru katerega smo se osredotočali na odstotek prizadete kože, na naravo kožnih sprememb, ugotavljali smo, ali so prisotne makule, plaki, tumorji ali eritrodermija. Pri tumorjih sta nas zanimala še število in velikost tumorjev. Ugotavljali smo intenzivnost srbeža (0–10), intenzivnost eritema (0–5), intenzivnost infiltracije (0–5) in intenzivnost luščenja (0–5). Zanimala nas je tudi prisotnost edema kože, hiperkeratoza dlani, hiperkeratoza podplatov, hipopigmentacije in hiperpigmentacije kože. Opravili smo še pregled perifernih bezgavk in ocenili njihovo velikost, konzistenco in mesto, če so bile tipne. Iz podatkov, pridobljenih po vprašalniku, smo ocenili stadij bolezni in intenzivnost bolezni. Stadij smo pri vseh bolnikih določali po smernicah Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka (European Organization of Research and Treatment of Cancer, EORTC) in Mednarodnega združenja za kožne limfome (International Society for Cutaneous Lymphomas, ISCL) po razvrstitvi po sistemu koža, bezgavke, notranji organi in kri (angl. *skin, lymph nodes, viscera, blood*, TNMB) (tabeli 1 in 2) (18).

Orodje za oceno na podlagi resnosti bolezni in prilagojeno orodje za oceno na podlagi resnosti bolezni

Indeksa SWAT in MSWAT uporabljamo v klinični praksi za objektivno določitev intenzivnosti bolezni (19). Indeksa sta nam v pomoč predvsem zato, ker klasična razvrstitev TNMB prizadetosti kože ne upošteva dovolj natančno, upošteva jo le pri zgodnjih stadijih, kjer delimo bolnike v dve skupini glede na to, ali je prizadetih manj ali več kot 10 % kože. Tako v razvrstitvi

TNMB niso dovolj natančno predstavljene razlike pri bolnikih, ki imajo prizadetih > 10 % kože. SWAT uporabljamo, če ima bolnik makule, plake ali tumorje, MSWAT pa uporabljamo v primeru eritrodermije (19).

Navodila za oceno orodja in prilagojenega orodja za oceno na podlagi resnosti bolezni SWAT (19):

- odstotek prizadete površine telesa $\times$ 1 (prisotnost makul),
- odstotek prizadete površine telesa $\times$ 2 (prisotnost plakov) in
- odstotek prizadete površine telesa $\times$ 3 (prisotnost tumorjev).

MSWAT (19):

- eritem z blago infiltracijo, brez edema ali ragad (fisur) $\times$ % prizadete površine telesa,
- eritem z zmerno infiltracijo, prisotnost edema ali eksudacije $\times$ % prizadete površine telesa $\times$ 2 in
- eritem s tumorozno infiltracijo ali ulceracijami (vključujoč ragade ali fisure) $\times$ % prizadete površine telesa $\times$ 3.

Statistična analiza

Številске spremenljivke smo predstavili z mediano (Me) in 95-% intervalom zaupanja (IZ). Diskretne spremenljivke smo predstavili z deleži. Bolnike smo glede na njihovo klinično sliko razdelili v tri skupine: bolniki, ki imajo samo makule, bolniki, ki imajo makule in plake, in bolniki, ki imajo tumorje ali eritrodermijo. Nato smo najprej z opisno statistiko analizirali povprečen čas trajanja bolezni v posamezni skupini. Za preverjanje povezave med tipom kožnih sprememb in časom trajanja bolezni med tremi neodvisnimi skupinami smo uporabili enosmerno analizo variance (angl. *analysis of variance*, ANOVA) ali Kruskal-Wallisov test. Korigirali smo ga z Dunnovim testom. Mejo statistične značilnosti smo postavili pri $p < 0,05$. Če je stopnja značilnosti tega testa $< 0,05$, na našem primeru pomeni, da obstaja povezava med trajanjem bolezni in kož-

nimi spremembami. Za statistično analizo smo uporabljali računalniški program GraphPad Prism® 8.0.

REZULTATI

Demografske značilnosti bolnikov

V tabeli 3 so prikazane demografske značilnosti bolnikov.

Klinična ocena statusa kože in bezgavk ter intenzivnosti srbeža

Tabela 4 prikazuje pogostost posameznih kožnih sprememb, klinično oceno statusa bezgavk in intenzivnost srbeža. Povprečen odstotek prizadete kože je znašal 8,6 % (standardni odklon (angl. *standard deviation*, SD) 14,5, IZ 0,0–23,1).

Tabela 3. Demografske značilnosti 43 bolnikov, vključenih v raziskavo. N – število bolnikov, Me – mediana, SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*), IZ – interval zaupanja.

Značilnosti	Vrednosti
Spol, N (%)	
Moški	30 (70 %)
Ženski	13 (30 %)
Starost (leta), Me (SD) [IZ]	65,9 (14,1) [51,8–80,0]
Starost ob pojavu simptomov (leta), Me (SD) [IZ]	54,4 (14,9) [39,5–69,3]
Trajanje bolezni (leta), Me (SD) [IZ]	11,7 (10,8) [0,9–22,5]
Družinska anamneza za druge kožne bolezni, N (%)	
Pozitivna	7 (16 %)
Negativna	36 (84 %)

Tabela 4. Klinična ocena statusa kože in bezgavk ter intenzivnosti srbeža. N – število bolnikov.

Značilnost	N (%)
Eritrodermija	1 (2)
Makule	43 (100)
Plaki	11 (25)
Tumorji	2 (5)
Prisotnost edema kože	3 (7)
Hiperkeratoza dlani	0 (0)
Hiperkeratoza podplatov	1 (2)
Hipopigmentacije kože	7 (16)
Hiperpigmentacije kože	9 (21)
Periferne bezgavke	
Tipne	5 (12)
Netipne	38 (88)

Značilnost	N (%)
Intenzivnost srbeža (0–10)	
0	19 (44)
1	6 (14)
2	6 (14)
3	6 (14)
4	1 (2)
5	3 (7)
6	0 (0)
7	2 (5)
8–10	0 (0)
Intenzivnost eritema (0–5)	
0	2 (5)
1	25 (58)
2	8 (19)
3	4 (9)
4	3 (7)
5	1 (2)
Intenzivnost infiltracije (0–5)	
0	22 (51)
1	10 (23)
2	7 (16)
3	2 (5)
4	0 (0)
5	2 (5)
Intenzivnost luščenja (0–5)	
0	11 (26)
1	22 (51)
2	7 (16)
3	2 (5)
4	0 (0)
5	1 (2)

Razporeditev bolnikov po stadijih in vrednosti glede na orodje za oceno na podlagi resnosti bolezni in prilagojeno orodje za oceno na podlagi resnosti bolezni

Tabela 5 prikazuje razporeditev bolnikov po stadijih.

Orodje za oceno na podlagi resnosti bolezni in prilagojeno orodje za oceno na podlagi resnosti bolezni

Tabeli 6 in 7 prikazujeta vrednosti SWAT in MSWAT pri bolnikih.

Samo en vključen bolnik je imel eritrodermijo, z vrednostjo indeksa MSWAT 240 %, kot je prikazano v tabeli 7.

Tabela 5. Razporeditev bolnikov po stadijih. N – število bolnikov.

Stadij	N (%)
IA	35 (82)
IB	5 (12)
IIA	1 (2)
IIB	1 (2)
IIIB	1 (2)

Tabela 6. Vrednosti orodja za oceno na podlagi resnosti bolezni (Severity-Weighted Assessment Tool, SWAT). N – število bolnikov.

Vrednost SWAT	N (%)
1 %	14 (33)
2 %	2 (5)
3 %	4 (9)
5 %	6 (14)
6 %	1 (2)
7 %	1 (2)
10 %	8 (19)
20 %	1 (2)
26 %	1 (2)
40 %	1 (2)
50 %	1 (2)
60 %	1 (2)
150 %	1 (2)

Tabela 7. Vrednosti prilagojenega orodja za oceno na podlagi resnosti bolezni (Modified Severity-Weighted Assessment Tool, MSWAT). N – število bolnikov.

Vrednost MSWAT	N (%)
240 %	1 (2)

Čas trajanja bolezni

Tabela 8 prikazuje povprečen čas trajanja bolezni v posamezni skupini bolnikov, glede na kožne spremembe.

Z opisno statistiko smo ugotovili, da je bil povprečen čas trajanja bolezni v skupini z makulami 8,9 leta, v skupini z makulami in plaki 20,7 leta in v skupini bolnikov s tumorji ali eritrodermijo 4,5 leta. Ko smo poskušali dokazati, da obstaja povezava med trajanjem bolezni in kožnimi spremembami s Kruskal-Wallisovim testom, korigiranim z Dunnovim testom, statistično značilne razlike v trajanju bolezni med tremi skupinami nismo mogli potrditi, saj je p-vrednost znašala 0,0528 in torej ni dosegla praga statistične značilnosti.

Dosedanje zdravljenje

Tabela 9 prikazuje dosedanje zdravljenje pri bolnikih.

S fototerapijo se je zdravilo 31 (72 %) bolnikov; 3 (7 %) bolniki so prejeli UVB 311 in PUVA, 18 (42 %) jih je prejelo samo UVB

311 in 10 (23 %) samo PUVA. Povprečno število fototerapij pri bolniku je bilo 52,5 (SD 30,8, IZ 21,7–83,3).

Pridružene bolezni

Pri 31 bolnikih so bile prisotne pridružene bolezni (tabela 10).

Med boleznimi srca in ožilja je bila najpogostejša arterijska hipertenzija (16 bolnikov). Oba bolnika, ki sta imela pridružene bolezni dihal, sta imela postavljeno diagnozo kronične obstruktivne pljučne bolezni. Med boleznimi prebavil so imeli trije bolniki kronični gastritis, en bolnik pa ulcerozni kolitis. Med presnovnimi boleznimi je bila najpogostejša sladkorna bolezen tipa 2, ki je bila prisotna pri desetih bolnikih, sedem bolnikov pa je imelo hiperlipidemijo. Dva bolnika sta imela hipotiroidizem. Druge maligne bolezni so zajemale adenokarcinom pljuč, karcinom dojke, karcinom cekuma in akutno mieloično levkemijo. Med drugimi malignimi kožnimi boleznimi sta imela dva bolnika maligni melanom in štirje bolniki

Tabela 8. Povprečen čas trajanja bolezni po skupinah. N – število bolnikov, SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*), IZ – interval zaupanja.

Kožne spremembe	N (%)	Povprečen čas trajanja bolezni (leta) (SD) [IZ]
Makule	30 (70)	8,9 (5,0) [3,9–13,9]
Makule in plaki	11 (25)	20,7 (17,3) [3,4–38,0]
Tumorji ali eritrodermija	2 (5)	4,5 (2,1) [2,4–6,6]

Tabela 9. Dosedanje zdravljenje. N – število bolnikov. IF- α – interferon α .

Učinkovina	N (%)
Lokalni kortikosteroidi	43 (100)
Radioterapija	6 (14)
Fototerapija	31 (72)
Sistemska zdravila	
Retinoidi	3 (7)
IF- α	3 (7)
Metotreksat	3 (7)
Sistemska kemoterapija s purinetolom	1 (2)

Tabela 10. Pridružene bolezni. N – število bolnikov.

Bolezni	N (%)
Bolezni srca in ožilja	18 (42)
Bolezni dihal	2 (5)
Bolezni prebavil	4 (9)
Presnovne bolezni	17 (40)
Endokrinološke bolezni	2 (5)
Osteoporoza	2 (5)
Druge maligne bolezni	4 (9)
Druge maligne kožne bolezni	6 (14)
Druge kožne bolezni	12 (28)

bazalnocelični karcinom. Med drugimi kožnimi boleznimi je bil prisoten seboroični dermatitis pri treh bolnikih, luskavica pri dveh bolnikih in aktinične keratoze pri dveh bolnikih. Dva bolnika sta imela pridruženo kožno kandidozo, po en bolnik je imel pridruženo rozaceo, tineo pedis in folikulitis, povzročen z vrsto *Malassezia*.

RAZPRAVA

V klinični praksi opazamo naraščanje pogostosti KTCL pri bolnikih po 50. letu starosti. V slovenskem prostoru ta bolezen doslej ni bila raziskovana in nimamo sistematično zbranih podatkov o kliničnih značilnostih in poteku bolezni.

Povprečna starost bolnikov v naši raziskavi je bila 65,9 let in je nekoliko višja kot v drugih raziskavah (7, 20). V naši raziskavi je bil višji delež moških, kar je skladno z večino epidemioloških poročil, kjer prav tako poročajo o večji prevalenci pri moških, z razmerjem med moškimi in ženskami 1,9 : 1,1 (20–22). Povprečna starost ob pojavu prvih kožnih sprememb je bila pri naši bolnikih 54,4 leta, bolezen pa je v povprečju trajala 11,7 leta, kar je skladno z ugotovitvami drugih raziskovalcev (22).

Ocena kožnih sprememb in bezgavk

Pri vseh bolnikih v naši raziskavi smo med kožnimi spremembami opazili makule, ki

so jim bili pri 11 bolnikih (25 %) pridruženi globlji, infiltrirani plaki in pri 2 bolnikih (5 %) tumorji. En bolnik s tumorji (2 %) je imel tudi pridruženo eritrodermijo. V drugih raziskavah so opazili več bolnikov, ki so imeli infiltrirane plake, kot v naši preiskovalni skupini, delež bolnikov s plaki je bil 50,9 %. Tudi delež bolnikov s tumorji je bil v isti raziskavi večji kot pri naših bolnikih, tj. 10,9 % (23).

Tipno povečane bezgavke smo ugotovili pri 5 bolnikih (12 %), netipne bezgavke pa je imelo 38 bolnikov (88 %). V klinično epidemiološki raziskavi iz tujine so povečane bezgavke ugotovili pri 7 % bolnikov (22).

Velika večina naših bolnikov, tj. 41 bolnikov (94 %), je imela po razvrstitvi TNMB zgodnji stadij bolezni. Največ bolnikov je bilo v stadiju IA, ki sta mu sta sledila stadija IB in IIA, ki ju še prištevamo med zgodnje stadije (23). V poznem stadiju sta bila v naši raziskavi le dva bolnika, eden v stadiju IIB in eden v stadiju IIIB. V drugih podobnih raziskavah so prav tako prevladovali bolniki v zgodnjih stadijih, vendar je bil delež bolnikov v poznih stadijih v primerjavi z našo raziskavo višji, in sicer 10–22,5 % (7, 22, 23).

Verjeten razlog za razlike med rezultati razširjenosti sprememb naše raziskave in drugimi podobnimi raziskavami iz tujine je, da se bolniki z višjimi stadiji, za katere je

zdravljenje na Dermatovenerološki kliniki izčrpano, vodijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana, teh bolnikov pa v raziskavo nismo zajeli, zato morda vzorec preiskovancev ni bil popolnoma reprezentativen.

Ob pregledu SWAT je bilo največ bolnikov (65 %) v skupini z vrednostjo SWAT < 10 %, kar pomeni, da intenzivnost kožnih žarišč pri večini bolnikov v času pregleda ni bila visoka. Glede na SWAT je bila intenzivnost bolezni nizka (SWAT ≤ 10 %) pri 36 bolnikih. Glede na SWAT je bilo 14 % vseh vključenih bolnikov zmerno do hudo prizadetih. En bolnik (2 %) v naši raziskavi je imel eritrodermijo z vrednostjo MSWAT 240 %. S tem se ujema tudi ugotovitve o intenzivnosti srbeža in eritema, saj sta izraženost srbeža in eritema v nižjih stadijih manj intenzivna in terapevtsko lažje obvladljiva. Intenzivnost srbeža so namreč s ≤ 5 ocenili skoraj vsi bolniki, vključeni v raziskavo. Le dva bolnika sta intenzivnost srbeža ocenila s 7. Intenzivnost eritema je bila pri 63 % vključenih bolnikov ocenjena z 0 ali 1. Delež bolnikov z eritrodermijo je bil v naši raziskavi 2 %. V drugih raziskavah je bil delež bolnikov z eritrodermijo nekoliko višji, in sicer 2,3–5,6 % bolnikov (7, 23).

Od 43 bolnikov, vključenih v raziskavo, jih je imelo 17 diagnozo FM, 26 bolnikov pa se je vodilo zaradi diagnoze parapsoriaza. Ker je razmejitev med boleznima težka in se klinična in histopatološka slika med boleznima prepletata in ju ne moremo jasno razmejiti, smo parapsorazio v obravnavi rezultatov in določanju stadija, v skladu s prevladujočim mnenjem strokovnjakov, obravnavali kot začetni stadij FM. To je verjetno prispevalo k temu, da je imel velik delež bolnikov zgodnji stadij bolezni in nižje vrednosti SWAT.

Čas trajanja bolezni

Bolnike smo razdelili v tri skupine: bolniki, ki so imeli samo makule, bolniki, ki so imeli makule in plake, in bolniki, ki so imeli tumorje ali eritrodermijo. Z opisno statistiko

smo ugotovili, da je bil povprečen čas trajanja bolezni v skupini z makulami in v skupini z makulami in plaki daljši kot v skupini s tumorji ali eritrodermijo. Povezave med trajanjem bolezni in kožnimi spremembami med tremi skupinami nismo mogli potrditi, saj vrednost ni dosegla praga statistične značilnosti. Razlogov za to je več. IZ pri trajanju bolezni so relativno veliki, razpon trajanja v skupini z makulami je 3,9–13,9 leta, v skupini z makulami in plaki 3,4–38,0 leta in v skupini s tumorji ali eritrodermijo 2,4–6,6 leta, kar pomeni, da so naši podatki glede trajanja bolezni precej razpršeni. Prav tako je naša raziskava naredila naključen presek bolnikov in pri obdelavi trajanja bolezni nismo upoštevali, kdaj je bila pri bolnikih postavljena diagnoza bolezni, temveč kdaj so se pričele kožne spremembe. Nekateri bolniki so bili napoteni na pregled kmalu po pojavu kožnih sprememb, nekateri pa šele po več letih in so se prej zdravili tudi v drugih ustanovah. To pomeni, da se lahko v kateri koli skupini bolnikov pojavljajo bolniki, ki so imeli bolezen odkrito pred kratkim, kot tudi bolniki, ki imajo diagnozo že dlje časa, kar bi prav tako lahko vplivalo na to, da p-vrednost ni dosegla praga statistične značilnosti. Podatke o trajanju bolezni smo zbirali na podlagi anamneze in preteklih zapisov v dokumentaciji, ki morda niso vedno dovolj natančno povzeli trajanja bolezni. Pomemben vzrok za tak rezultat je po našem mnenju nizko število bolnikov z napredovalo obliko bolezni, tj. od stadija IIB dalje. Napredovale oblike bolezni predstavljajo manjši delež med vsemi bolniki s FM, največ tretjino. Vzorec vseh vključenih bolnikov je bil pri naši raziskavi majhen. Kljub temu se nakazuje trend pomembnih razlik v trajanju bolezni glede na stadij FM, kar tudi pritrjuje hitrejšemu napredovanju bolezni, če imajo bolniki tumorje ali eritrodermijo (24).

Iz povprečnega časa trajanja bolezni pri bolnikih lahko vidimo, da je sicer čas tra-

janja bolezni pri bolnikih, ki imajo samo makule ali makule in plake, daljši kot pri bolnikih s tumorji ali eritrodermijo. To tudi nakazuje, da je pri bolnikih z nižjimi stadiji bolezni v naši raziskavi bolezen dobro obvladana z zdravljenjem in napreduje počasi, medtem ko je čas trajanja pri bolnikih s tumorji ali eritrodermijo bistveno krajši, kar nakazuje agresivnejši potek bolezni, ki jo kljub zdravljenju težje obvladujemo.

Zdravljenje

Vsi bolniki, vključeni v raziskavo, so bili zdravljeni z lokalnimi kortikosteroidi. Lokalnim kortikosteroidom je bilo ob hujšem poteku bolezni dodano sistemsko zdravljenje z retinoidi, zdravljenje z IF- α , zdravljenje z metotreksatom in peroralna kemoterapija s purinetolom. V primeru lokaliziranih plakov ali tumorjev je bilo uvedeno zdravljenje z radioterapijo.

Fototerapija je bila v zdravljenje dodana pri večini bolnikov v obdobjih, ko se je bolezen poslabšala. Od tega so imeli trije bolniki več let obe vrsti fototerapije – UVB 311 in sistemski PUVA. Največ se jih je zdravilo le z UVB 311, kar je skladno tudi s prevladujočimi začetnimi stadiji bolezni pri bolnikih, vključenih v raziskavo, saj je imelo manj bolnikov infiltrirane spremembe in plake, za katere je zdravljenje izbire PUVA (20). V primerjavi z drugimi raziskavami je bilo povprečno število obsevanj s fototerapijo naših bolnikov višje, kar pripisujemo višjemu deležu bolnikov z nižjim stadijem bolezni. Pri teh je po strokovnih priporočilih indicirana fototerapija (17, 25).

Pridružene bolezni

Bolniki, vključeni v našo raziskavo, so imeli različne pridružene bolezni, najpogostejše so bile bolezni srca in ožilja in presnovne bolezni. Tudi drugi raziskovalci so opažali, da je bilo največ pridruženih bolezni srčno-žilnih in presnovnih (7). Pogosta je bila tudi pojavnost drugih kožnih bolezni, vendar so

bile v večini primerov brez vzročne povezave s FM. Med drugimi malignimi kožnimi boleznimi je z drugimi raziskavami skladen podatek o pogostosti bazalnocelčnega karcinoma. Ne ujemajo pa se podatki o pojavnosti melanoma, o katerem v eni izmed primerljivih raziskav niso poročali, pri nas pa sta ga imela dva bolnika (7).

Pridružene bolezni nimajo vzročne povezave s KTCL, gre za bolezni, ki so na splošno prisotne v skupini prebivalstva primerljive starosti. Temu tudi pripisujemo podobnost pridruženih bolezni v drugih raziskavah. Ugotavljanje pridruženih bolezni pa je pri bolnikih s KTCL pomembno, saj nekatere bolezni predstavljajo relativno kontraindikacijo za zdravljenje s sistemskimi zdravili. Retinoidi lahko poslabšajo nekatere bolezni srca in žilja, prisotnost malignih kožnih tumorjev pa oviro za zdravljenje s fototerapijo, ki je sicer za zdravljenje FM zelo učinkovita in neagresivna metoda.

Prednosti in slabosti raziskave

Raziskava je pomembna za povezovanje kliničnih značilnosti in histopatoloških sprememb pri bolnikih s FM, ki so zdravljeni na Dermatovenerološki kliniki UKC Ljubljana. Z nadaljnjim sledenjem bolnikom, ki smo jih vključili v raziskavo, bi lahko določili stadij čez nekaj let in opazovali potek bolezni in morebitno napredovanje v višji stadij ter ponovno določili povprečno trajanje bolezni. Raziskavo bi bilo treba nadaljevati in vključiti večje število bolnikov, da bi zajeli tudi več bolnikov s stadijem, višjim od IIA. Vključiti bi morali tudi bolnike, pri katerih so bile možnosti dermatološkega zdravljenja izčrpane in zdravljenje nadaljujejo na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Ker smo raziskavo izvajali tudi v času epidemije koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in le na določene dneve, morda nismo zajeli reprezentativne skupine vseh bolnikov, ki imajo KTCL. Tako bi imeli bolj heterogeno skupino

bolnikov s KTCL in bi lažje ocenili pogostost in klinične značilnosti drugih vrst KTCL med slovenskimi bolniki.

Rezultati naše raziskave so pomembni za boljše poznavanje skupine prebivalstva bolnikov s KTCL v slovenskem prostoru.

Podobne raziskave v tujini obstajajo, podobna raziskava, ki bi sistematično pregledala klinične značilnosti, potek in intenzivnost bolezni pri naših bolnikih, pa v Sloveniji doslej še ni bila opravljena.

LITERATURA

1. Dolenc-Voljč M. Najpogostejši limfomi in psevdolinfomi kože. In: Miljković J, ed. Prepoznavanje kožnih znamenj in tumorjev: monografija. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatologov; 2021. p. 100–11.
2. Pulitzer M. Cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lab Med. 2017; 37 (3): 527–46. doi: 10.1016/j.cl.2017.06.006
3. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019; 133 (16): 1703–14. doi: 10.1182/blood-2018-11-881268
4. Kaufman AE, Patel K, Goyal K, et al. Mycosis fungoides: Developments in incidence, treatment and survival. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2020; 34 (10): 2288–94. doi: 10.1111/jdv.16325
5. Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 2017–34.
6. Dolenc-Voljč M, Tomšič R, Zagoričnik Opara B, et al. Primer bolnika z mycosis fungoides. Onkologija. 2010; 14 (1): 22–5.
7. Nielsen PR, Eriksen JO, Wehkamp U, et al. Clinical and histological characteristics of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A retrospective, single-centre study of 43 patients from eastern Denmark. Acta Derm Venereol. 2019; 99 (13): 1231–6. doi: 10.2340/00015555-3351
8. Tenyi V, Dolenc-Voljč M. Parapsoriasis. Zdrav Vestn. 2014; 83 (5): 406–16.
9. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 2005; 53 (6): 1053–63. doi: 10.1016/j.jaad.2005.08.057
10. Whittaker SJ. Cutaneous lymphomas and lymphocytic infiltrates. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, et al, eds. Rook's textbook of dermatology. 8th ed. Oxford: Blackwell; 2010. p. 57–8.
11. Ackerman A, Schiff TA. If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an »abortive« one, it must be mycosis fungoides! Arch Dermatol. 1996; 132: 562–6.
12. Sutton AM, Hurley MY. Clinical practice guidelines for cutaneous lymphomas. Mo Med. 2015; 112 (4): 292–5.
13. Alsayyah A. Is it mycosis fungoides? A comprehensive guide to reaching the diagnosis and avoiding common pitfalls. Ann Diagn Pathol. 2020; 47: 151546. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151546
14. Villarreal AM, Gantchev J, Lagacé F, et al. Hypopigmented mycosis fungoides: Loss of pigmentation reflects antitumor immune response in young patients. Cancers (Basel). 2020; 12 (8): 2007. doi: 10.3390/cancers12082007
15. Lu YY, Wu CH, Lu CC, et al. Hyperpigmentation as a peculiar presentation of mycosis fungoides. An Bras Dermatol. 2017; 92 (Suppl 1): 92–4. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175544
16. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: Clinical prognostic factors and risk for disease progression. Arch Dermatol. 2003; 139 (7) 857–66. doi: 10.1001/archderm.139.7.857
17. Novaković BJ, Jagodic M, Pahole J, et al., eds. Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2021 [citirano 2021 Aug 28]. Dosegljivo na: https://www.onkoi.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_malignimi_limfomi_2021.pdf

18. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer. *Blood*. 2007; 110 (6): 1713–22. doi: 10.1182/blood-2007-03-055749
19. Combalia A, Estrach T. The Modified Severity-Weighted Assessment Tool: A PASI/EASI system for mycosis fungoides. *Actas Dermosifilio (Engl Ed)*. 2018; 109 (8): 745–6. doi: 10.1016/j.adengl.2017.11.022
20. Eklund Y, Aronsson A, Schmidtchen A, et al. Mycosis fungoides: A retrospective study of 44 Swedish cases. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96 (5): 669–73. doi: 10.2340/00015555-2337
21. Desai M, Liu S, Parker S. Clinical characteristics, prognostic factors, and survival of 393 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome in the southeastern United States: A single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72 (2): 276–85. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.019
22. Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, et. al. Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides. *An Bras Dermatol*. 2018; 93 (4): 546–52. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187106
23. Sidiropoulou P, Nikolaou V, Marinos L, et al. The different faces of mycosis fungoides: Results of a single-center study. *Int J Dermatol*. 2020; 59 (3): 314–20. doi: 10.1111/ijd.14735
24. Larocca C, Kupper T. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: An update. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019; 33 (1): 103–20. doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.001
25. Dogra S, Mahajan R. Phototherapy for mycosis fungoides. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015; 81 (2): 124–35. doi: 10.4103/0378-6323.152169

Prispelo 2. 7. 2023

Jan Jezeršek¹, Evelin Huber², Sara Kokalj³, Jernej Dolinšek⁴, Dušanka Mičetić-Turk⁵

Vpliv okoljskih dejavnikov na pojav avtoimunskih bolezni prebavil pri otrocih

The Influence of Environmental Factors on the Occurrence of Autoimmune Gastrointestinal Diseases in Children

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: celiakija, kronična vnetna črevesna bolezen, carski rez, okužbe, dojenje, izobrazba matere, starost matere

IZHODIŠČA. Kronična vnetna črevesna bolezen in celiakija spadata med najpogostejše avtoimunske bolezni prebavil pri otrocih. Etiopatogenetsko gre za preplet genetskih in okoljskih dejavnikov, ki vodijo v spremembo črevesnega imunskega odziva otroka. Namen raziskave je utemeljiti odnos med okoljskimi dejavniki in pojavom avtoimunskih bolezni prebavil pri otrocih v slovenskem okolju. **METODE.** Opravili smo retrospektivno raziskavo primerjave primerov s kontrolami, v katero smo vključili 289 preiskovancev. Glavno orodje za pridobivanje podatkov je bil večdelni spletni vprašalnik, ki je anketirance spraševal po izpostavljenosti dejavnikom okolja. **REZULTATI.** Rezultati naše raziskave kažejo, da izpostavljenost nekaterim dejavnikom v zgodnjem otroštvu statistično značilno poveča tveganje za razvoj avtoimunskih bolezni prebavil pri otroku. Ta dejavnika sta višja starost matere ob rojstvu otroka in nižja stopnja izobrazbe matere. Višje tveganje za razvoj celiakije napoveduje tudi porod s carskim rezom in večje število prebolelih okužb prebavil in dihal do otrokovega tretjega leta starosti. **RAZPRAVA.** Dejavniki okolja vplivajo na razvoj avtoimunskih bolezni prebavil pri otrocih s spreminjanjem črevesne mikrobiote in razvijajočega se črevesnega imunskega odziva. Ta povezava je bolje opredeljena pri načinu poroda in okužbah v zgodnjem otroštvu, medtem ko bo vpliv starosti in izobrazbe matere ob rojstvu otroka treba podrobneje raziskati.

¹ Jan Jezeršek, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; jan.jezersek@student.um.si

² Evelin Huber, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Sara Kokalj, dr. med., Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

⁴ Izr. prof. dr. Jernej Dolinšek, dr. med., Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

⁵ Zasl. prof. dr. Dušanka Mičetić-Turk, dr. med., Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

ABSTRACT

KEY WORDS: coeliac disease, inflammatory bowel disease, cesarean section, infections, breastfeeding, maternal education, maternal age

INTRODUCTION. Inflammatory bowel disease and coeliac disease are among the most common gastrointestinal autoimmune diseases in children. A combination of genetic and environmental factors leads to the modulation of the child's intestinal immune response. The scope of this research is to determine the influence of environmental factors on the occurrence of autoimmune gastrointestinal diseases in Slovenian children. **METHODS.** A retrospective case-control study that included 289 participants was performed. A multi-part online questionnaire was instrumental in acquiring responses from participants regarding exposure to environmental factors. **RESULTS.** The results of our research show that exposure to said factors in early childhood significantly increases the risk of autoimmune diseases of the gastrointestinal tract in children. These factors are greater maternal age at childbirth and lower maternal education. A cesarean section predicts a higher risk of developing coeliac disease, as do frequent gastrointestinal and pulmonary infections in early childhood. **DISCUSSION.** Environmental factors influence the development of gastrointestinal autoimmune diseases in children by changing intestinal microbiota and the developing immune response. This association is better substantiated in mode of delivery and infections in early childhood, while the association between maternal age and education at childbirth needs to be further investigated.

IZHODIŠČA

Avtoimunske bolezni so heterogena skupina bolezni, za katere je značilna motnja na ravni imunskega sistema, ki tvori protitelesa proti lastnim antigenom, kar vodi v poškodbo tkiv in organov. Merila za avtoimunske bolezni so infiltracija tkiva z imunskimi celicami, prekomerna tvorba citokinov, ki spodbujajo vnetje, in prisotnost serumskih avtoprotiteles (1, 2). Med avtoimunske bolezni, ki primarno prizadenejo prebavila, štejemo celiakijo, kronično vnetno črevesno bolezen (KVČB), atrofični gastritis, primarno biliarno cirozo, primarni sklerozantni holangitis, avtoimunski hepatitis in druge redkejšje bolezni (1). V raziskovalni nalogi smo se omejili na najpogostejši avtoimunski bolezen prebavil (ABP) v pediatrični skupini prebivalstva, tj. celiakijo in KVČB (2, 3).

Celiakija – glutenska enteropatija

Celiakija je kronična avtoimunska pogojena bolezen sluznice tankega črevesja, pred-

vsem jejunuma in redkeje tudi ileuma, ki jo sproži zaužitje glutena pri genetsko dovzetnih osebah (4–6). Gluten je beljakovinski kompleks, ki je sestavni del zrna pšenice in drugih žit, kot sta ječmen in rž. Celiakija se pri otrocih kaže s klinično sliko malabsorpcije z drisko, raztegnitvijo trebuha, izgubo apetita, krčevitimi bolečinami v trebuhu in zaostalostjo v rasti (5, 8). Celiakija je avtoimunska pogojena, na kar nakazujejo za celiakijo značilna protitelesa, predvsem protitelesa proti tkivni transglutaminazi (tTG) in protiendomizijska protitelesa (angl. *endomysial antibodies*, EMA) (9, 10).

Prevalenca celiakije se je v zadnjih letih občutno povečala, a je kljub temu večina bolnikov še vedno nedijagnosticiranih (8). V zahodnih državah in Sloveniji je pogostost celiakije okoli 1 %. Pri ženskah se pojavlja trikrat pogosteje (11–13). V Sloveniji se bolniki s celiakijo združujejo v Slovensko društvo za celiakijo, ki je konec leta 2021 štelo 2.019 članov (12). Običajno je bolezen

diagnosticirana v prvih dveh letih življenja, lahko pa se izrazi šele v odraslem obdobju med 20. in 40. letom (6, 8, 14). Povečano tveganje za celiakijo imajo sorodniki v prvem kolenu (10–15 %) in osebe z drugimi avtoimunskimi boleznimi (5, 10, 15).

Etiopatogeneza celiakije

Etiopatogenezo celiakije zaznamuje preplet genetskih in okoljskih dejavnikov, med katerimi ključno vlogo igra izpostavljenost glutenu (9, 16, 17).

Celiakija je močno povezana z genom za humani levkocitni antigen (angl. *human leukocyte antigen*, *HLA*) tipa 2, predvsem *HLA-DQ2* in *HLA-DQ8*, ki se nahajata na kromosomu 6p21 (9). Gena se pojavljata pri 30 % prebivalstva, celiakija pa se izrazi le pri 3 %, kar nakazuje, da imajo posamezniki, ki izražajo *HLA-DQ2* ali *HLA-DQ8*, večjo dovzetnost za razvoj bolezni, kar pa ni zadosten razlog, da bi se bolezen izrazila (5, 6, 9).

Glavni dejavnik za razvoj celiakije je uživanje glutena. Gluten je nadpomenka za beljakovine, ki pri ljudeh s celiakijo sprožijo prekomeren imunski odgovor v lami ni propriji tankega črevesja (6). Po njihovem zaužitju jih tTG-2 deaminira v peptide, ki postanejo imunogeni in se vežejo na receptorje DQ2 in DQ8 na antigen predstavitev nih celicah (APC), kamor spadajo makrofagi, dendritske celice in limfociti B (4, 6). APC aktivirajo limfocite T z označevalcem celične pripadnosti 4 (angl. *cluster of differentiation* 4, CD4) na sluznici tankega črevesja. Po aktivaciji limfociti prehajajo v subepitelijsko sluznico, kjer sproščajo citokine, kot so interferon (IF) γ , interleukin (IL) 15, IL-2, IL-4 in dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor*, TNF- α). Poleg tega se sproži še humoralni imunski odziv, pri katerem se tvorijo protitelesa oz. imunoglobulini (Ig) razreda A in G. Za celiakijo so značilni EMA in protitelesa proti tTG. To vodi do prekomerne proliferacije intraepitelijskih limfocitov in apoptoze enterocitov,

nazadnje pa nastopita atrofija črevesne sluznice in malabsorpcija (6, 9, 16, 18).

V zgodnjem otroštvu se črevesni mikrobiom intenzivno deli in spreminja in je zelo dovzeten na vplive iz okolja, kot so zdravljenje z antibiotiki, okužbe in prehrana (19). Sestavljajo ga komenzalne bakterije, ki sodelujejo pri dozorevanju črevesne imunosti, presnovi vitaminov in presnovkov ter epitelijski homeostazi. Disbioza mikroorganizmov lahko poškoduje črevesni epitelij in poruši ravnovesje črevesnih imunskih dejavnikov, kar lahko vodi v razvoj avtoimunske bolezni pri dovzetni osebi (20, 21).

Poleg glutena na razvoj celiakije vplivajo še drugi okoljski dejavniki prenatalnega, perinatalnega in zgodnjega obdobja otroštva (9, 16, 22). Izsledki tuje literature kažejo, da na pojav avtoimunskih bolezni prebavi pri otroku vplivajo višji indeks telesne mase (ITM) matere, prehrana med nosečnostjo in dojenjem, višja starost matere ob rojstvu otroka, višja izobrazba matere in uporaba antibiotikov med nosečnostjo, ki spremenijo materino črevesno mikrobioto in posledično vplivajo na imunski sistem otroka (9, 18, 23, 24). Pri otrocih, rojenih s carskim rezom, so ugotovili večji pojav avtoimunskih bolezni, kljub temu pa povezave med carskim rezom in celiakijo niso našli (22, 25–27). Pomembna dejavnika sta tudi dojenje in uvedba glutena v prehrano (23). Materino mleko velja za zlati standard v prehrani novorojenčkov in dojenčkov. Priporočeno je izključno dojenje vsaj prve štiri mesece otrokovega življenja in dojenje v kombinaciji z drugimi živili do šestega meseca starosti (28–30). Materino mleko vsebuje številne imunsko aktivne molekule, presnovke, oligosaharide, mikroorganizme, vitamine in druga hranila, ki varujejo otroka pred okužbami in vzpostavljajo njegovo črevesno mikrobioto (24, 30). V črevesju dojenih otrok najdemo večjo količino bakterij iz rodu *Bifidobacterium* in *Lactobacillus*, kar nakazuje, da imajo ti otroci drugačen imunski in bakterijski odziv kot

nedojeni (30, 31). Neposrednih dokazov, da podaljšano dojenje vpliva na pojav celiakije, v literaturi ni, je pa razvidno, da imajo otroci, ki so bili dojeni, boljše zdravstvene izide v primerjavi s tistimi, ki niso bili dojeni (30, 31, 33).

Na razvoj črevesne mikrobiote in pojav celiakije vplivajo tudi okužbe in uporaba antibiotikov v zgodnjem otroštvu (34, 35). Večje število okužb do 18. meseca starosti sovпада s pojavnostjo celiakije kasneje v otroštvu. Sem spadajo predvsem črevesne okužbe in okužbe dihal (34, 36). V prvem letu starosti prevladujejo okužbe dihal, kasneje pa črevesne okužbe (36). Predvsem večkratne rotavirusne okužbe so povezane z nastopom celiakije v zgodnjem otroštvu, na kar nakazuje varovalni učinek rotavirusnega cepiva (34).

Kronična vnetna črevesna bolezen

KVČB je avtoimunska bolezen, za katero je značilno kronično vnetje sluznice prebavil (37). Klinično se kaže z bolečino v trebuhu, drisko, krvavitvijo iz prebavil, hujšanjem in drugimi simptomi in znaki kroničnega vnetja. Gre za vseživljenjsko bolezen, ki se običajno razvije zgodaj v življenju (38).

Med KVČB uvrščamo Crohnovo bolezen (CB), ulcerozni kolitis (UK) in neklasificirani kolitis. Ti se razlikujejo glede na prizadeti del prebavne cevi, makroskopske in histološke značilnosti (7). Za CB je značilna prizadetost prebavil kjer koli od ust do zadnjika, najpogosteje v terminalnem ileumu. Značilna je prizadetost posameznih odsekov z vmesnimi predeli zdrave sluznice, vnetje pa prizadene vse plasti črevesne stene (37). Drugo bolezensko stanje je UK, ki prizadene samo debelo črevo. Vnetje se običajno začne v danki in se širi proksimalno po debelem črevesju. V nasprotju s CB je vnetje zvezno brez vmesnih predelov zdrave sluznice in zajame le sluznico in podsluznico (7).

Letna incidenca KVČB v Sloveniji znaša 5,6/100.000 otrok, kar Slovenijo uvršča med države z najvišjo pogostostjo te bolezni

v Evropi in svetu (39, 40). V zadnjih desetletjih opažamo pomemben porast incidence pediatričnega KVČB. Mediana (Me) letnega prirasta naj bi znašala kar 7,2 % (41, 42). Bolniki s KVČB se v Sloveniji združujejo v Društvo za kronično vnetno črevesno bolezen, ki je julija leta 2022 štelo 1.895 članov (43).

Etiopatogeneza kronične vnetne črevesne bolezni

Etiopatogeneza KVČB še vedno ni povsem razumljena. Bolezen se razvije pri genetsko dovzetnih osebah, pri katerih neustrezen imunski odziv na črevesno mikrobioto oz. na antigene v črevesni svetlini sproži kronično vnetje (7, 40). Pri tem gre za preplet genetskih dejavnikov, dejavnikov črevesne mikrobiote, okoljskih in imunoloških dejavnikov (38, 44).

Genetski dejavniki imajo dokazano pomembno vlogo v tem procesu. Na to kaže visoka stopnja ujemanja v fenotipu med monozygotnimi dvojčki, ta znaša 30 % za CB in 15 % za UK (45). Z analizo genoma bolnikov s KVČB so do danes prepoznali že več kot 350 mest v genih, ki so povezani s tveganjem za razvoj CB ali UK (38, 46). Mutacije se pojavljajo predvsem v patogenetskih poteh, ki vzdržujejo črevesno homeostazo. Pomembnejše so mutacije genov za beljakovino, ki vsebuje oligomerizacijsko področje za vezavo nukleotidov 2 (angl. *nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2*, NOD2), IL-23 in IL-10 (38, 47). Naslednji člen v etiopatogenetskem procesu KVČB predstavlja črevesna mikrobiota. Zmanjšana mikrobna raznolikost in črevesna disbioza, ki sta značilni za bolnike s KVČB, porušita črevesno homeostazo in vodita do povečane prepustnosti epitelijske prebavil. Pri osebah s prirojenimi motnjami uravnavanja imunskega sistema in/ali pomanjkanjem protivnetnih citokinov to lahko vodi v proces kroničnega vnetja prebavil (38, 44, 48–50).

Dejavniki okolja imajo vpliv na vse opisane člene v verigi etiopatogeneze KVČB, saj

vplivajo na genom (prek epigenetskih sprememb), na črevesno mikrobioto in črevesni imunski odziv. Pri tem je pomembno predvsem obdobje zgodnjega razvoja otroka, ki vključuje prenatalno, perinatalno obdobje in zgodnje otroštvo. To obdobje predstavlja okno, v katerem zunanji vplivi lahko vodijo v kratkoročne in dolgoročne zdravstvene posledice, vključno z razvojem imunsko pogojenih bolezni (48, 51).

Številni avtorji so preučevali povezavo med dejavniki v zgodnjem obdobju življenja in razvojem KVČB, vendar so poročali o neskladnih rezultatih. Sistematični pregled je potrdil, da imajo otroci, rojeni s carskim rezom, večjo verjetnost za razvoj CB v primerjavi z otroki, rojenimi po naravni poti, medtem ko za UK opisane povezave niso potrdili (19, 51, 52). V zgodnjem otroštvu ima pomembno zaščitno vlogo dojenje. Dolžina tega je obratno sorazmerna s tveganjem za razvoj KVČB pri otroku (48, 53, 54). Tveganje za pojav KVČB povečajo tudi okužbe prebavil pri otroku (predvsem okužbe z bakterijami, kot so tiste iz rodov *Salmonella* in *Campylobacter*), odstranitev dela črevesja in ponavljajoče se okužbe srednjega ušesa (19, 51, 52, 55).

Cilj naše raziskave je bil raziskati povezavo med ABP pri slovenskih otrocih in izpostavljenostjo dejavnikom okolja, ki so se v tuji literaturi izkazali kot pomembni.

Glede na pregledano literaturo smo postavili naslednje hipoteze:

- Višja starost matere ob rojstvu otroka vpliva na pojav ABP.
- Otroci, rojeni s carskim rezom, bodo pogostejše zbolevali za ABP.
- Okužbe v zgodnjem otroštvu vplivajo na pojav ABP.
- Daljše trajanje dojenja je povezano z nižjo pojavnostjo ABP.

METODE

Opravili smo retrospektivno raziskavo primerjave primerov s kontrolami. Glavno orodje za pridobivanje podatkov je bil vpra-

šalnik, s katerim smo spraševali anketirance po posameznih dejavnikih, za katere se je v pregledu literature ugotovilo, da so povezani s pojavnostjo ABP. Vprašalnik smo pripravili sami, sestavljen je bil iz več delov. V uvodnem delu smo spraševali po osnovnih osebnih podatkih bolnikov, v drugem (prvem tematskem) delu pa po izpostavljenosti določenim prenatalnim dejavnikom, zato smo bolnike nagovorili, da ta del izpolnijo njihove matere, saj so se vprašanja navezovala na njihovo nosečnost. V drugem delu so bila vprašanja o očetu bolnika, ki so bila namenjena oceni socioekonomskega stanja družine bolnika. Vprašanja v tretjem delu so se navezovala na porod bolnika z ABP in njegov cepilni status. V četrtem delu smo spraševali po dejavnikih v zgodnjem otroštvu bolnika (prva tri leta), tj. po prebolevanju okužb, jemanju antibiotikov, prehrani otroka, okolju in območju njegovega odraščanja. Zadnji del vprašalnika je bil namenjen vprašanju o postavitvi diagnoze ABP pri bolniku, prisotnosti pozitivnih protiteles in genetskih označevalcih, pridruženih boleznih in o pozitivni družinski anamnezi za avtoimunske bolezni. Ta del je bil namenjen izključno našemu boljšemu razumevanju ABP pri posameznem bolniku. Sorodna zasnova je bila uporabljena pri vprašalniku za kontrolno skupino, pri čemer smo vprašanja, povezana s samo boleznijo, izpustili, da je bil vprašalnik za zdravo prebivalstvo razumljivejši in preglednejši. Dotični vprašalnik smo posredovali bolnim posameznikom s pripisom, naj ga posredujejo svojim vrstnikom, da bi zagotovili sorazmerno primerljive demografske značilnosti med preiskovalnimi skupinami in kontrolno skupino (56, 57).

Vzorec prebivalstva za skupino bolnikov smo pridobili s pomočjo večdelnega spletnega vprašalnika, prek platforme SurveyMonkey® (Momentive Inc.). Načrt raziskave z vprašalniki je bil dne 6. 11. 2020 predložen v etično presojo pristojni Komisiji za etična vprašanja Medicinske fakultete

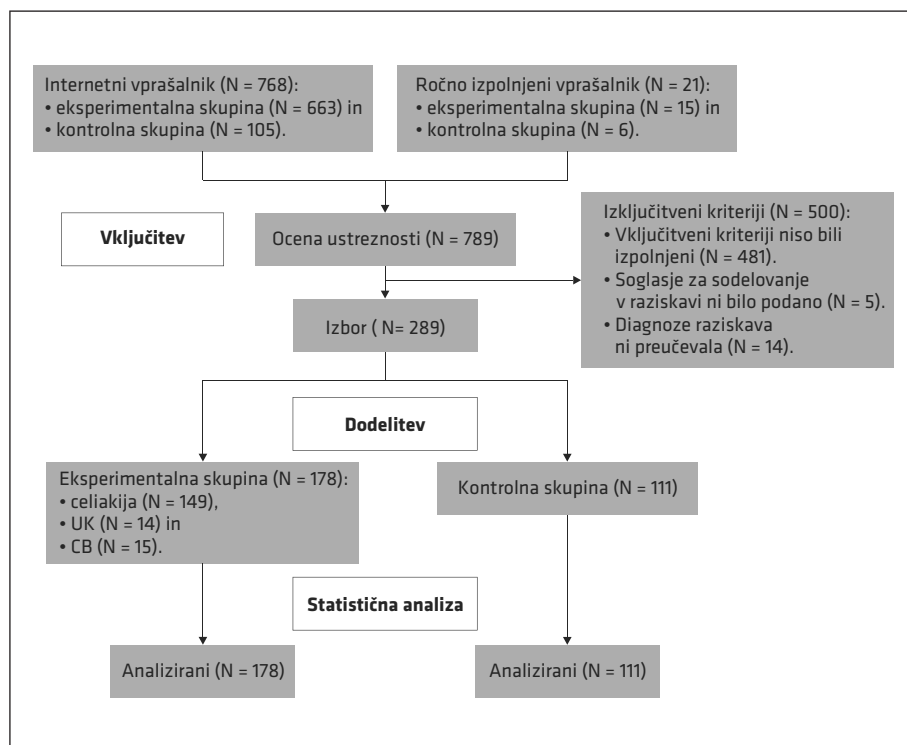
Univerze v Mariboru, ki je dne 4. 1. 2021 podala soglasje za izvedbo raziskave. Vprašalniki za skupino bolnikov so bili poslani na Slovensko društvo za celiakijo in vse njegove podružnice, Društvo za kronično vnetno črevesno bolezen in sekcijo Društva za kronično vnetno črevesno bolezen za mlade.

Pridobitev kontrolnih vprašalnikov in vprašalnikov skupine bolnikov je potekala od 10. 1. 2021 do 31. 7. 2022.

Preiskovanci so bili, kot je razvidno s slike 1, razdeljeni glede na ustreznost s pomočjo vnaprej določenih vključitvenih kriterijev, ki so navedeni v tabeli 1. Pridobljene osebne podatke smo obravnavali

Tabela 1. Vključitveni kriteriji. KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen, UK – ulcerozni kolitis, CB – Crohnova bolezen.

Skupina	Kriterij
Skupina bolnikov	• Prisotnost ene izmed navedenih bolezni: • celiakija ali • KVČB: UK ali CB, • starost do vključno 20 let.
Kontrolna skupina	• Odsotnost naslednjih bolezni: • celiakija ali • KVČB: UK ali CB, • starost do vključno 20 let.



Slika 1. Prikaz toka bolnikov. N – število bolnikov.

v skladu s Splošno uredbo o varstvu osebnih podatkov. Pred statistično analizo so bili podatki pregledani, ustrezno numerično kategorizirani in sistematizirani.

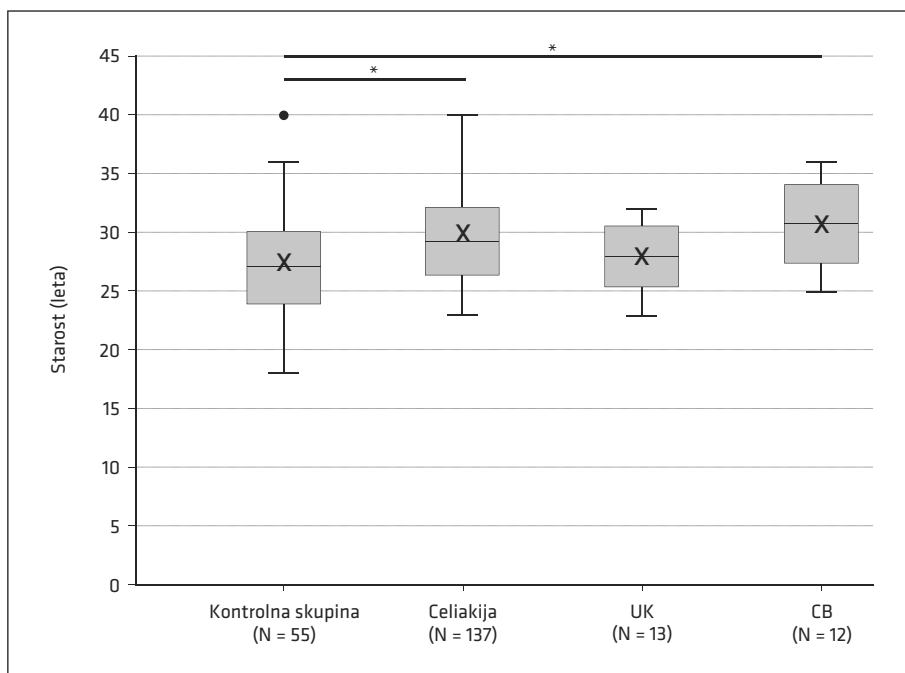
Statistična analiza je potekala v laboratoriju Centra za humano molekularno genetiko in farmakogenomiko Medicinske fakultete Univerze v Mariboru. Izvedena je bila s programom IBM® SPSS® 28 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp). Za ugotavljanje statističnih razlik smo za kategorične spremenljivke uporabili test hi-kvadrat ali Fisherjev natančni test. Pri zveznih spremenljivkah smo najprej preverili normalnost porazdelitve vrednosti po skupinah z uporabo Shapiro-Wilkovega ali Kolmogorov-Smirnov testa. Nato smo za ugotovitev statistično značilnih razlik zveznih spremenljivk med skupinami uporabili parametrični T-test neodvisnih vzorcev in enosmerno (angl. *one-way*)

analizo variance (angl. *analysis of variance*, ANOVA) s *post hoc* Bonferronijevim testom oz. neparametrični Mann-Whitneyjev U-test ali Kruskal-Wallisov H-test v primeru ne-normalne porazdelitve podatkov. Statistične domneve smo zavrnili s 5-% tveganjem in upoštevali statistično značilno razliko pri $p < 0,05$. Pri dejavnikih, kjer je bilo s statistično analizo prikazano, da je bila teoretična frekvenca v vsaj eni celici < 5 , sta se skupini UK in CB združili v enotno teoretično skupino KVČB na podlagi sorodnosti v etiopatogenezi in kliničnih značilnostih obeh bolezni.

REZULTATI

Starost matere ob rojstvu otroka

Slika 2 prikazuje Me z interkvartilnim razmikom (angl. *interquartile range*, IQR) za starost matere ob rojstvu preiskovanega otroka. Na vprašanje o starosti matere ob rojstvu otroka smo dobili 217 odgovorov. Najvišjo



Slika 2. Starost matere ob rojstvu otroka. * – statistično značilna razlika med skupinama, • – osamelec (angl. *outlier*), x – mediana, UK – ulcerozni kolitis, N – število anketirancev, CB – Crohnova bolezen.

povprečno starost ob rojstvu otroka so dosegale matere otrok s CB (Me 31, IQR 7), nato matere otrok s celiakijo (Me 29, IQR 6) in UK (Me 28, IQR 5), nazadnje pa matere zdravih otrok (Me 27, IQR 6).

Med skupinami obstaja statistično značilna razlika ($p < 0,001$). Z nadaljnjo analizo smo ugotovili statistično značilno razliko med kontrolno skupino in skupino otrok s celiakijo ($p = 0,001$) ter med kontrolno skupino in skupino otrok s CB ($p = 0,014$). Med kontrolno skupino in skupino otrok z UK ni bilo statistično značilne razlike ($p = 0,527$).

Stopnja izobrazbe matere

Slika 3 prikazuje Me in IQR z osamelci za stopnjo izobrazbe matere. Za matere v kontrolni skupini in skupini s celiakijo je bila Me izobrazbe VII. stopnja. V skupinah KVČB je bila Me V. stopnja izobrazbe. V tabeli 2 so zabeležene numerične kategorije stopenj izobrazbe v skladu z Uredbo o uvedbi in uporabi klasifikacijskega sistema izobraževanja in usposabljanja.

V tabeli 3 je prikazana najvišja stopnja izobrazbe mater po posameznih skupinah za lažjo predstavo in primerjavo. Med preiskovanimi skupinami obstaja statistično značilna razlika ($p = 0,004$). Primerjave skupin bolnikov s kontrolno skupino so razkrile statistično značilno razliko za skupino

otrok s CB ($p = 0,002$). Ostale primerjave s kontrolno skupino niso bile statistično značilne: kontrolna skupina – skupina otrok s celiakijo ($p = 0,436$), kontrolna skupina – skupina otrok z UK ($p = 0,071$).

Način poroda

Slika 4 prikazuje delež preiskovancev, rojenih s carskim rezom. Skupini bolnikov z UK in CB smo zaradi majhnega vzorca združili v enotno skupino bolnikov s KVČB. Največji delež otrok, rojenih s carskim rezom, je bil v skupini otrok s celiakijo (21,09 %, število anketirancev ($N = 27$), sledila ji je skupina otrok s KVČB (8,33 %, $N = 2$), najnižji delež otrok, rojenih s carskim rezom, pa je bil v kontrolni skupini (6,98 %, $N = 3$).

Med skupinami obstaja statistično značilna razlika ($p = 0,049$), najmanjša p-vrednost je bila med kontrolno skupino in skupino otrok s celiakijo ($p = 0,038$).

Okužbe v zgodnjem otroštvu

Slika 5 prikazuje delež posameznikov, ki so v obdobju do tretjega leta starosti preboleli okužbo dihal. Skupini bolnikov z UK in CB smo zaradi majhnega vzorca združili v enotno skupino bolnikov s KVČB. Do tretjega leta starosti je 75,50 % anketiranih otrok ($N = 142$) prebolelo okužbo dihal, 24,50 % ($N = 46$) pa ne. Najvišji delež okužb dihal

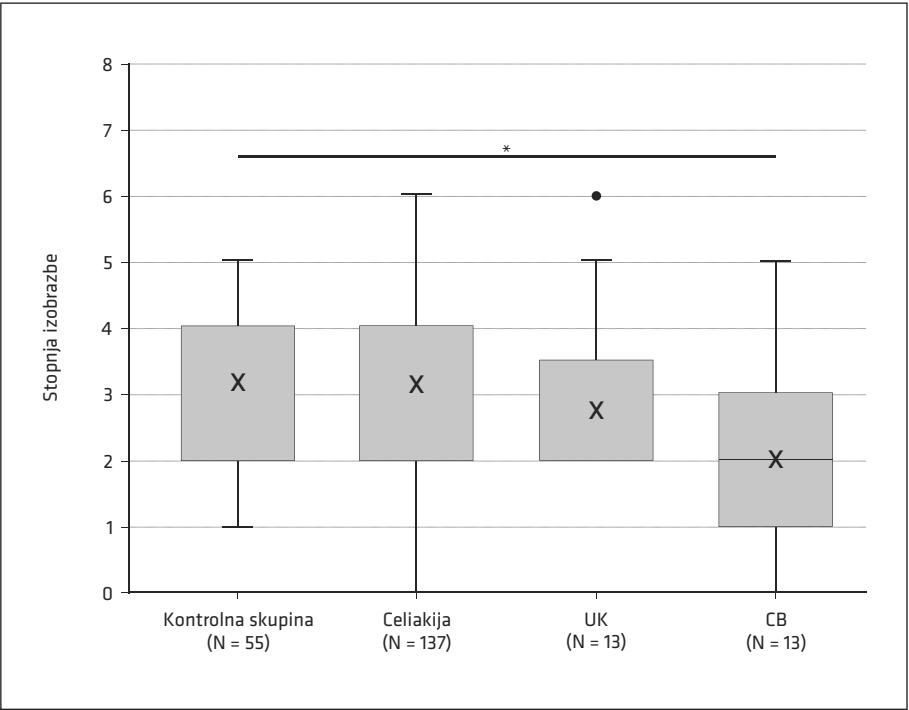
Tabela 2. Numerična kategorizacija stopenj izobrazbe. OŠ – osnovna šola, POK – poklicno izobraževanje, SŠ – srednja poklicna ali tehnična šola, gimnazija, VŠ – višješolski ali visokošolski program, 1. b. st. – prva bolonjska stopnja, DIP – univerzitetni dodiplomski program, 2. b. st. – druga bolonjska stopnja, MAG – univerzitetni magistrski program, DOK – doktorat znanosti, 3. b. st. – tretja bolonjska stopnja.

Numerična kategorija	Izobrazba	Stopnja
0	OŠ	I.–II.
1	POK	III.–IV.
2	SŠ	V.
3	VŠ	VI./1.–VI/2. (1. b. st.)
4	DIP	VII. (2. b. st.)
5	MAG	VIII./1. (2. b. st.)
6	DOK	VIII./2. (3. b. st.)

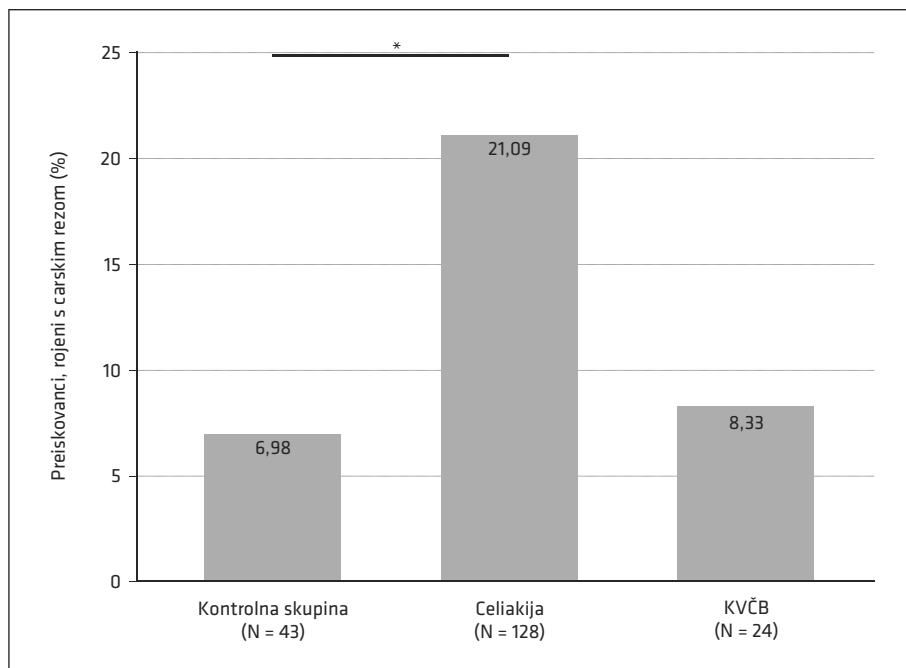
Tabela 3. Prikaz najvišje dosežene stopnje izobrazbe matere v deležih po skupinah. UK – ulcerozni kolitis, CB – Crohnova bolezen, N – število anketirancev, OŠ – osnovna šola, POK – poklicno izobraževanje, SŠ – srednja poklicna ali tehnična šola, gimnazija, VŠ – višješolski ali visokošolski program, DIP – univerzitetni dodiplomski program, MAG – univerzitetni magistrski program, DOK – doktorat znanosti.

Izobrazba	Kontrolna skupina (%)	Celiakija (%)	UK (%)	CB (%)	Skupno (%)
	(N = 55)	(N = 137)	(N = 13)	(N = 13)	(N = 218)
OŠ	0,0	2,2	0,0	7,7	1,8
POK	10,9	8,0	0,0	23,1	9,2
SŠ	14,5	19,7	69,2 ^a	38,5 ^a	22,5
VŠ	14,5	13,1	7,7	23,1	13,8
DIP	40,0 ^a	43,8 ^a	7,7	0,0	38,1 ^a
MAG	20,0	11,7	7,7	7,7	13,3
DOK	0,0	1,5	7,7	0,0	1,4
Skupno	100	100	100	100	/

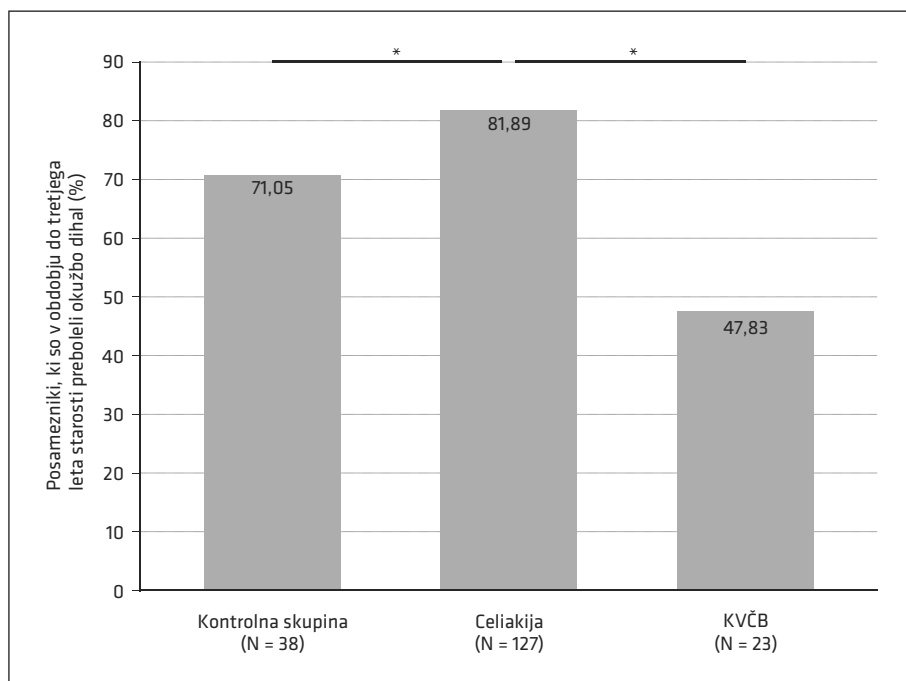
^a gostišnice v skupini



Slika 3. Stopnja izobrazbe matere. * – statistično značilna razlika med skupinama, • – osamelec (angl. *outlier*), x – mediana, UK – ulcerozni kolitis, N – število anketirancev, CB – Crohnova bolezen.



Slika 4. Delež preiskovancev, rojenih s carskim rezom. * – statistično značilna razlika med skupinama, N – število anketirancev, KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen.



Slika 5. Delež posameznikov, ki so v obdobju do tretjega leta starosti preboleli okužbo dihal. * – statistično značilna razlika med skupinama, N – število anketirancev, KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen.

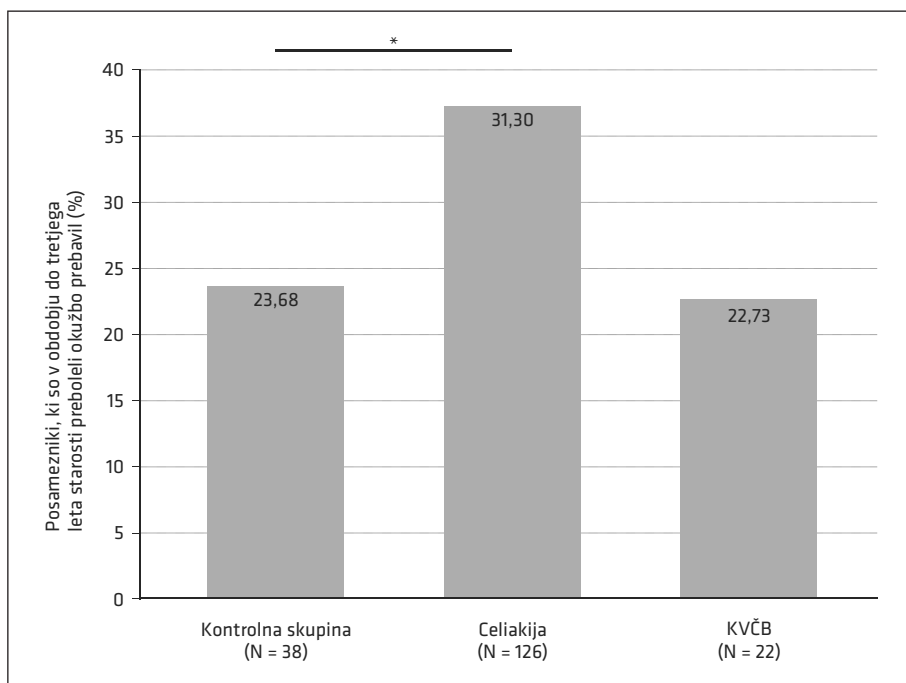
v otroštvu je bil v skupini otrok s celiakijo (81,89 %, N = 104), najnižji pa v skupini otrok s KVČB (47,83 %, N = 11). V kontrolni skupini je bil delež otrok, ki so do tretjega leta starosti preboleli okužbo dihal, 71,05 % (N = 27). Med okužbe dihal smo zajeli angino, laringitis, bronhitis, pljučnico, otitis in sinuzitis.

Med preiskovanimi skupinami obstaja statistično značilna razlika ($p = 0,002$). Z nadaljnjo statistično analizo smo ugotovili statistično značilno razliko med kontrolno skupino in skupino otrok s celiakijo ($p < 0,001$). Analiza razlik med skupino otrok s celiakijo in KVČB je prav tako dokazala statistično značilno razliko ($p = 0,001$), med kontrolno skupino in skupino otrok s KVČB pa ne ($p = 0,152$).

Slika 6 prikazuje delež posameznikov, ki so v obdobju do tretjega leta starosti preboleli okužbo prebavil. Skupini bolnikov z UK in CB smo zaradi majhnega vzorca zdru-

žili v enotno skupino bolnikov s KVČB. Do tretjega leta starosti je 32,80 % (N = 61) otrok prebolelo okužbo prebavil, 67,20 % (N = 125) pa ne. Najvišji delež okužb prebavil je bil v skupini otrok s celiakijo (37,30 %, N = 47), medtem ko je v kontrolni skupini (23,68 %, N = 9) in skupini otrok s KVČB (22,73 %, N = 5) ta delež bistveno manjši. Med okužbe prebavil smo zajeli okužbo z rotavirusom, norovirusom, adenovirusom, astrovirusom, rodovi *Salmonella*, *Campylobacter* in *Shigella* ter *Escherichia coli*.

Med preiskovanimi skupinami obstaja statistično značilne razlike v pogostosti okužb prebavil do tretjega leta ($p < 0,001$). S statistično analizo kontrolne skupine in skupine otrok s celiakijo smo ugotovili statistično značilno razliko ($p < 0,001$). Razlika med kontrolno skupino in skupino otrok s KVČB ni bila statistično značilna ($p = 0,151$), kakor tudi ne razlika med skupino otrok s celiakijo in skupino otrok s KVČB ($p = 0,122$).



Slika 6. Delež posameznikov, ki so v obdobju do tretjega leta starosti preboleli okužbo prebavil. * – statistično značilna razlika med skupinama, N – število anketirancev, KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen.

Trajanje dojenja

Slika 7 prikazuje Me in IQR z osamelci trajanja dojenja. Na vprašanje o trajanju dojenja je odgovorilo 160 anketirancev. Najdlje so se povprečno dojili otroci s celiakijo (Me 10 mesecev, IQR 9 mesecev), nato otroci iz kontrolne skupine (Me 8 mesecev, IQR 9 mesecev), otroci z UK (Me 7 mesecev, IQR 8 mesecev) in otroci s CB (Me 6 mesecev, IQR 8 mesecev) so se povprečno dojili najkrajši čas. Med preiskovanimi skupinami nismo ugotovili statistično značilnih razlik.

Tabela 4 prikazuje povzetke statistične analize za lažji dostop do numeričnih vrednosti in lažjo primerjavo med različnimi preučevanimi dejavniki.

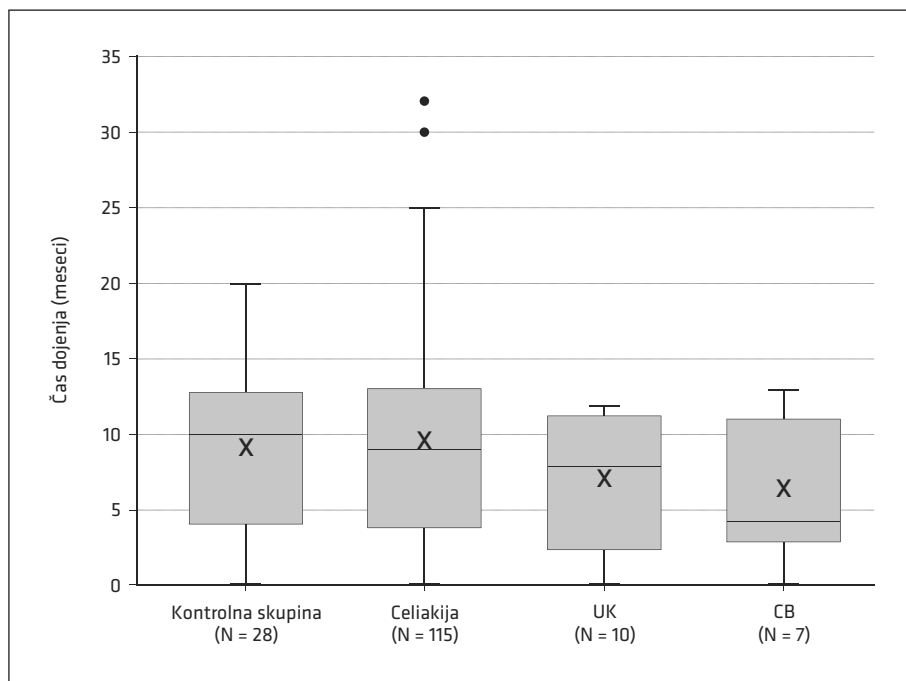
RAZPRAVA

Vpliv okoljskih dejavnikov na razvoj ABP pri otrocih je širok in zapleten pojem, ki smo ga z našo raziskavo želeli razčleniti. Ključni rezultati nakazujejo, da so vsaj v neki meri

v razvoj celiakije in KVČB pri otrocih vpleteni naslednji dejavniki: starost matere ob rojstvu otroka, stopnja izobrazbe matere, način poroda, okužbe v zgodnjem otroštvu in trajanje dojenja.

Starost matere ob rojstvu otroka

Podatki iz tuje literature kažejo, da imajo vpliv na razvoj pediatričnih ABP že nekateri prenatalni dejavniki. V prvem trimesečju nosečnosti se namreč razvija plodov imunski sistem, ki je tesno povezan z materinim. Odstopanja v materinem telesu posledično lahko vodijo v okvarjeno uravnavanje plodovega imunskega sistema in povečajo njegovo nagnjenost k razvoju ABP (51). V naši raziskavi smo preučevali vpliv starosti matere ob rojstvu otroka na pojav ABP in odkrili, da je bila ta višja pri materah otrok s celiakijo in CB v primerjavi s kontrolno skupino. Pri UK povezave nismo zasledili. Naše rezultate podpirajo



Slika 7. Trajanje dojenja. • – osamelec (angl. *outlier*), × – mediana, UK – ulcerozni kolitis, CB – Crohnova bolezen, N – število anketirancev.

Tabela 4. Povzetek rezultatov statistične analize. KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen, CB – Crohnova bolezen, UK – ulcerozni kolitis, Me – mediana.

Preiskovan dejavnik	Kontrolna skupina	Celiakija	KVČB		Primerjava	p-vrednost
			CB	UK		
Me starosti matere ob rojstvu otroka (leta)	27	29	31	28	kontrolna skupina – celiakija	0,001
					kontrolna skupina – CB	0,014
					kontrolna skupina – UK	0,527
Otroci, rojeni s carskim rezom (%)	6,98	21,09	8,33		kontrolna skupina – celiakija	0,038
					kontrolna skupina – KVČB	0,839
Posamezniki, Dihala ki so preboleli okužbo do	71,05	81,89	47,83		kontrolna skupina – celiakija	< 0,001
					kontrolna skupina – KVČB	0,152
					celiakija – KVČB	0,001
tretjega leta starosti (%)	Prebavila	23,68	37,30	22,73	kontrolna skupina – celiakija	< 0,001
					kontrolna skupina – KVČB	0,151
Trajanje dojenja (mesece)	8	10	6	7	kontrolna skupina – celiakija	0,712
					kontrolna skupina – CB	0,333
					kontrolna skupina – UK	0,225

tudi izsledki tujih raziskovalnih centrov (18, 24, 58). Zakaj starost matere vpliva na pojav CB, ne pa na UK, bi bilo treba podrobneje raziskati, verjetno pa gre za posledico premajhnega preiskovanega vzorca otrok z UK v naši raziskavi, ki ni uspel potrditi povezave.

Stopnja izobrazbe matere

Naslednji dejavnik matere, ki je pokazal povezavo s pojavom ABP pri otroku, je stopnja njene izobrazbe. Iz naših rezultatov je razvidna povezava med nižjo stopnjo izobrazbe matere in pojavom ABP, še posebej KVČB. Najočitnejše razlike med skupinami se pojavijo na prelomnici med srednješolsko in visokošolsko izobrazbo. Te razlike so zgolj opomba avtorjev in niso statistično značilne. V tuji literaturi je obratno opisana povezava med višjo izobrazbo matere in razvojem ABP pri otroku, predvsem celiakije, kar se ne sklada z našimi rezultati (18, 23, 24). Visoko izobražene ženske imajo običajno otroke pri višji sta-

rosti, kar bi lahko bil razlog za pozitivno povezavo višje izobrazženosti mater in pojavom ABP pri otroku. Po drugi strani pa je nižja izobrazba mater pogosto povezana z nižjim socioekonomskim stanjem družine, v kateri odrašča otrok. Tuji izsledki so pokazali, da je tudi ta lahko eden izmed dejavnikov z vplivom na pojav ABP pri otrocih, kar bi lahko bil razlog, da so bili naši rezultati takšni (39). Menimo, da bi bilo treba opraviti obširnejšo raziskavo povezave dejavnikov socioekonomskega stanja s pojavom ABP pri otroku.

Način poroda

Raziskava je potrdila, da porod s carskim rezom predstavlja dejavnik tveganja za razvoj celiakije. Otroci, rojeni s carskim rezom, niso izpostavljeni dobrobitnim bakterijskim vrstam nožnične flore, ki se v zadnjih tednih izrazito spremeni v pričakovanju novorojenčka. Otroci s celiakijo imajo v črevesju značilno več bakterij iz rodu *Clostridium*, zakasnel pojav bakterij iz rodu

Bacteroidales in pomanjkanje strogih anaerobov. Tuji raziskovalni centri so dokazali višjo pojavnost CB pri otrocih, rojenih s carskim rezom, za otroke s celiakijo in UK pa niso dokazali omenjene povezave (19, 26, 53). S preiskavo mekonija novorojenčkov, rojenih po naravni poti in s carskim rezom, bi lahko dobili vpogled v sestavo mikrobiote, nadaljnje spremljanje pa bi omogočilo podatek o razvoju sestave mikrobiote.

Okužbe v zgodnjem otroštvu

Z raziskavo smo želeli opredeliti povezavo med okužbami dihal in prebavil v otroštvu ter pojavom ABP. Hipoteza, ki je podprta tudi s podatki drugih raziskovalnih centrov, je bila, da so črevesne okužbe pomemben dejavnik tveganja za pojav preiskovanih bolezni. Deloma smo hipotezo potrdili, saj smo dokazali statistično značilno razliko med kontrolno skupino in skupino otrok s celiakijo, ne pa s skupino otrok s KVČB, ki je v strokovni literaturi močna, kar si deloma razlagamo z manjšo številčnostjo skupine KVČB (7). Ponavljajoče se okužbe prebavil, predvsem rotavirusne, naj bi bile povezane z zgodnjim pojavom celiakije, na kar nakazuje dejstvo, da so otroci, cepljeni z rotavirusnim cepivom, bolezen razvili kasneje v življenju (34). Rotavirusne okužbe na pojav bolezni vplivajo prek mehanizma t. i. molekularne mimikrije. Pri bolnikih s celiakijo ena izmed podskupin protiteles proti tTG navzkrižno reagira z rotavirusnim antigenom – virusno beljakovino 7 (angl. *viral protein 7*, VP7). Ista protitelesa so zadolžena za apoptozo enterocitov in povečajo prepustnost črevesne pregrade. Običajno so protitelesa proti VP7 v serumu prisotna pred pojavom celiakije, ko protitelesa proti tTG in EMA še niso zaznavna (34).

V nasprotju s pričakovanji so se tudi okužbe dihal izkazale za pomemben dejavnik pri pojavu ABP. Dokazali smo, da otroci s celiakijo statistično značilno pogosteje zbolejajo za okužbami dihal. Te kot dejavnik tveganja za razvoj bolezni prevladuje-

jo v prvem letu starosti, po tem pa začnejo prevladovati okužbe prebavil (34, 36). V strokovni literaturi je razvidno, da 25 % posameznikov pred pojavom KVČB preboli okužbo prebavil, ki naj bi bila sprožilec bolezni, imajo pa tudi več okužb dihal kot splošno prebivalstvo, kar ni skladno z rezultati naše raziskave (7).

Trajanje dojenja

Strokovna literatura kot enega pomembnejših okoljskih dejavnikov za razvoj KVČB navaja trajanje dojenja, ki je obratno sorazmerno s tveganjem za pojav KVČB (48, 53, 54). Pri otrocih s celiakijo trajanje dojenja ni povezano z znižanjem tveganja za pojav bolezni (30). Izsledki naše raziskave kažejo, da je povprečno trajanje dojenja pri otrocih s KVČB sicer krajše kot pri zdravih otrocih, vendar razlika ni bila statistično značilna, zato hipoteze nismo potrdili. Opazna je bila visoka razpršenost podatkov, kar kaže na zelo različne prakse dojenja v Sloveniji. Zanimivo je, da so otroci s celiakijo presegali kontrolno skupino po času trajanja dojenja.

Materino mleko vsebuje veliko število imunsko aktivnih molekul, presnovkov, oligosaharidov, mikroorganizmov in vitaminov, ki sodelujejo pri vzpostavitvi dojenčkove mikrobiote in ga varujejo pred zgodnjimi okužbami. Dokazano je, da v črevesju dojenih otrok najdemo večjo količino zaščitnih črevesnih bakterij iz rodu *Bifidobacterium* in *Lactobacillus* kot pri nedojenih otrocih. Črevesna disbioza je eden ključnih členov v verigi etiopatogeneze ABP, zato je zanimivo, da trajanje dojenja nima dokazanega vpliva na razvoj celiakije (24, 28–30).

Omejitve raziskave

Glavna pomanjkljivost raziskave je majhen vzorec otrok s CB in UK, zaradi česar so bile razlike med skupinami pogosto neznačilne. Temu bi se lahko izognili, če bi starostno mejo postavili višje in tako zajeli večji del prebivalstva, a v tem primeru skupina ne

bi bila več pediatrična. Točnost podatkov je nezanesljiva, saj nismo vzpostavili mehanizma preverjanja točnosti podatkov, prav tako so podatki izpostavljeni t. i. pristranskosti pri odpoklicu podatkov (angl. *recall bias*), saj je raziskava zasnovana retrospe-

ktivno. Z zasnovanim protokolom smo dobili nizko število kontrol, zato smo v raziskavo vključili lokalne človeške vire, ki so ustrezali preliminarnim demografskim značilnostim preiskovane populacije.

LITERATURA

1. Pituch-Noworolska A, Mach-Tomalska M. Autoimmunity of gastrointestinal tract. In: Aribi M, ed. Immunopathogenesis and immune-based therapy for selected autoimmune disorders. London: IntechOpen; 2017. p. 71–95.
2. Viswanath D. Understanding autoimmune diseases – A review. *IQSR J Dent Med Sci*. 2013; 6 (6): 8–15. doi:10.9790/0853-0660815
3. Torun A, Hupalowska A, Trzonkowski P, et al. Intestinal microbiota in common chronic inflammatory disorders affecting children. *Front Immunol*. 2021; 12: 642166. doi: 10.3389/fimmu.2021.642166
4. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012; 18 (42): 6036–59. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6036
5. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med*. 2019; 17 (1): 142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z
6. Janša R. Celiakija. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, et al., eds. *Interna medicina*. 5. izdaja. Ljubljana: Buča; 2018. p. 576–8.
7. Drobne D, Drnovšek J. Kronična vnetna črevesna bolezen. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, et al., eds. *Interna medicina*. 6. izdaja. Ljubljana: Buča; 2022. p. 595–602.
8. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019; 7 (5): 583–613. doi: 10.1177/2050640619844125
9. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012; 10: 13. doi: 10.1186/1741-7015-10-13
10. Taylor AK, Lebowitz B, Snyder CL, et al. Celiac disease. *GeneReviews*® [internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 2019 [citirano 2022 Jul 27]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1727/>
11. Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac disease. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94 (12): 2556–71.
12. Slovensko društvo za celiakijo (SI). Poročilo o delu v letu 2021 [internet]. Maribor: Slovensko društvo za celiakijo; c2023 [citirano 2023 Oct 15]. Dosegljivo na: <https://drustvo-celiakija.si/wp-content/uploads/2022/06/porocilo-o-delu-2021.pdf>
13. Turk E, Mičetić-Turk D, Šikić-Pogačar M, et al. Health related QoL in celiac disease patients in Slovenia. *Health Qual Life Outcomes*. 2020; 18 (1): 356. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.019
14. Pes GM, Bibbò S, Dore MP. Coeliac disease: Beyond genetic susceptibility and gluten. A narrative review. *Ann Med*. 2019; 51 (1): 1–16. doi: 10.1080/07853890.2019.1569254
15. Freeman HJ. Risk factors in familial forms of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2010; 16 (15): 1828–31. doi: 10.3748/wjg.v16.i15.1828
16. Green PHR, Lebowitz B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (5): 1099–106. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.044
17. Sharma N, Bhatia S, Chunduri V, et al. Pathogenesis of celiac disease and other gluten related disorders in wheat and strategies for mitigating them. *Front. Nutr*. 2020; 7: 6. doi: 10.3389/fnut.2020.00006
18. Martín-Masot R, Díaz-Castro J, Moreno-Fernandez J, et al. The role of early programming and early nutrition on the development and progression of celiac disease: A review. *Nutrients*. 2020; 12 (11): 3427. doi: 10.3390/nu12113427

19. Colquhoun C, Duncan M, Grant G. Inflammatory bowel diseases: Host-microbial-environmental interactions in dysbiosis. *Diseases*. 2020; 8 (2): 13. doi: 10.3390/diseases8020013
20. Kowalska-Duplaga K, Gosiewski T, Kapusta P, et al. Differences in the intestinal microbiome of healthy children and patients with newly diagnosed Crohn's disease. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 18880. doi: 10.1038/s41598-019-55290-9
21. Ryan FJ, Ahern AM, Fitzgerald RS, et al. Colonic microbiota is associated with inflammation and host epigenomic alterations in inflammatory bowel disease. *Nat Commun*. 2020; 11 (1): 1512. doi: 10.1038/s41467-020-15342-5
22. Namatovu F. The multifactorial etiology of celiac disease explored by combining several national registers [PhD dissertation]. Umeå: Umeå University. 2015.
23. Namatovu F, Olsson C, Lindkvist M, et al. Maternal and perinatal conditions and the risk of developing celiac disease during childhood. *BMC Pediatr*. 2016; 16: 77. doi: 10.1186/s12887-016-0613-y
24. Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K, et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018; 15 (2): e1002507. doi: 10.1371/journal.pmed.1002507
25. Koletzko S, Lee HS, Beyerlein A, et al. Cesarean section on the risk of celiac disease in the offspring: The Teddy study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66 (3): 417–24. doi: 10.1097/MPG.0000000000001682
26. Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137 (2): 587–90. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.040
27. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, et al. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015; 135 (1): e92–8. doi: 10.1542/peds.2014-0596
28. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64 (1): 119–32. doi: 10.1097/MPG.0000000000001454
29. Pham Q, Patel P, Baban B, et al. Factors affecting the composition of expressed fresh human milk. *Breastfeed Med*. 2020; 15 (9): 551–8. doi: 10.1089/bfm.2020.0195
30. Vieira Borba V, Sharif K, Shoenfeld Y. Breastfeeding and autoimmunity: Programing health from the beginning. *Am J Reprod Immunol*. 2018; 79 (1). doi: 10.1111/aji.12778
31. Lebowitz B, Murray JA, Verdú EF, et al. Gluten introduction, breastfeeding, and celiac disease: Back to the drawing board. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111 (1): 12–4. doi: 10.1038/ajg.2015.219
32. Silano M, Agostoni C, Sanz Y, et al. Infant feeding and risk of developing celiac disease: A systematic review. *BMJ Open*. 2016; 6 (1): e009163. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009163
33. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, et al. Early feeding practices and celiac disease prevention: Protocol for an updated and revised systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022; 14 (5): 1040. doi: 10.3390/nu14051040
34. Kempainen KM, Lynch KF, Liu E, et al. Factors that increase risk of celiac disease autoimmunity after a gastrointestinal infection in early life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15 (5): 694–702.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.033
35. Sander SD, Nybo Andersen AM, Murray JA, et al. Association between antibiotics in the first year of life and celiac disease. *Gastroenterology*. 2019; 156 (8): 2217–29. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.039
36. Auricchio R, Cielo D, de Falco R, et al. Respiratory infections and the risk of celiac disease. *Pediatrics*. 2017; 140 (4): e20164102. doi: 10.1542/peds.2016-4102
37. Kapoor A, Bhatia V, Sibal A. Pediatric inflammatory bowel disease. *Indian Pediatr*. 2016; 53 (11): 993–1002. doi: 10.1007/s13312-016-0975-0
38. Guan Q. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J Immunol Res*. 2019; 7247238. doi: 10.1155/2019/7247238
39. Roberts SE, Thorne K, Thapar N, et al. A systematic review and meta-analysis of paediatric inflammatory bowel disease incidence and prevalence across Europe. *J Crohns Colitis*. 2020; 14 (8): 1119–48. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa037
40. Urlep D. Bolnik s kronično vnetno črevesno boleznijo – včeraj, danes, jutri. 4. slovenski simpozij o kronični vnetni črevesni bolezni. Ljubljana: Društvo za kronično vnetno črevesno bolezen; 2014.
41. Conrad MA, Kelsen JR. Genomic and immunologic drivers of very early-onset inflammatory bowel disease. *Pediatr Dev Pathol*. 2019; 22 (3): 183–93. doi: 10.1177/1093526619834807
42. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5 (1): 17–30. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4

43. Društvo za kronično vnetno črevesno bolezen [internet]. Maribor: Društvo za kronično vnetno črevesno bolezen; c2020 [citirano 2022 Jul 18]. Dosegljivo na: <https://kvcb.si/>
44. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory bowel disease. StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020 [citirano 2022 Jul 18]. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262182/>
45. Kelsen JR, Russo P, Sullivan KE. Early-onset inflammatory bowel disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019; 39 (1): 63–79. doi: 10.1016/j.iac.2018.08.008
46. Mizoguchi E, Low D, Ezaki Y, et al. Recent updates on the basic mechanisms and pathogenesis of inflammatory bowel diseases in experimental animal models. *Intest Res*. 2020; 18 (2): 151–67. doi: 10.5217/ir.2019.09154
47. Wawrzyniak M, Scharl M. Genetics and epigenetics of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly*. 2018; 148: w14671. doi: 10.4414/smw.2018.14671
48. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, et al. Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15 (1): 39–49. doi: 10.1038/nrgastro.2017.136
49. Kumar M, Garand M, Al Khodor S. Integrating omics for a better understanding of inflammatory bowel disease: A step towards personalized medicine. *J Transl Med*. 2019; 17 (1): 419. doi: 10.1186/s12967-019-02174-1
50. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol*. 2018; 53 (4): 379–89. doi: 10.1080/00365521.2018.1447597
51. Agrawal M, Sabino J, Frias-Gomes C, et al. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *EClinicalMedicine*. 2021; 36: 100884. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100884
52. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: An umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019; 157 (3): 647–59.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.016
53. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Inflammatory bowel disease: Estimates from the global burden of disease 2017 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51 (2): 261–70. doi: 10.1111/apt.15542
54. Güngör D, Nadaud P, Dreibelbis C, et al. Infant milk-feeding practices and diagnosed celiac disease and inflammatory bowel disease in offspring: A systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109 (Suppl 7): 838S–51. doi: 10.1093/ajcn/nqy371
55. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019; 12 (2): 113–22. doi: 10.25122/jml-2018-0075
56. Jezeršek J, Huber E, Kokalj S, et al. Splošni vprašalnik [internet]. Maribor: Univerza v Mariboru; 2022 [citirano 2021 Jan 11]. Dosegljivo na: <https://tinyurl.com/2e2zwmu3>
57. Jezeršek J, Huber E, Kokalj S, et al. Kontrolni vprašalnik [internet]. Maribor: Univerza v Mariboru; 2022 [citirano 2022 Jan 10]. Dosegljivo na: <https://tinyurl.com/3amxy9dk>
58. Roberts SE, Wotton CJ, Williams JG, et al. Perinatal and early life risk factors for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (6): 743–9. doi: 10.3748/wjg.v17.i6.743

Prispelo 4. 10. 2023

Anemari Horvat¹, Nina Vardjan²

Možganski edem: astrociti v patofiziologiji celičnega edema

Brain Edema: Astrocytes in the Pathophysiology of Cellular Edema

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: možganski edem, ionska homeostaza, astrociti, celični edem, akvaporin 4, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -kotransporter tipa 1, adrenergični receptorji

Možganski edem se pojavi pri različnih patologijah možganov (npr. možganske poškodbe, ishemije, okužbe) in lahko privede do hudih okvar možganov, tudi smrti. Zanj je značilno prekomerno kopičenje vode v znotrajceličnem in zunajceličnem prostoru, ki je posledica porušene ionske homeostaze, predvsem ionov Na^+ . Ta ustvarja osmotski gradient, ki v prvi stopnji edema usmerja tok vode iz zunajceličnega prostora v celice, kar povzroča nabrekanje celic (celični ali citotoksični edem). V kasnejših stopnjah edema pa osmotski gradient usmerja tok vode tudi iz žilja v zunajcelični prostor, kar vodi do nabrekanja možganskega tkiva (ionski, vazogeni in hemoragični edem). Homeostazo ionov in vode v možganih uravnavajo astrociti, ki so morfološko in funkcionalno izredno heterogene celice nevroglije. Zaradi visoke prepustnosti membrane za vodo, ki je posledica izražanja vodnih kanalov akvaporinov tipa 4, so astrociti prve celice v možganih, ki se ob porušenju ionske homeostaze odzovejo s privzemom vode, kar vodi v nabrekanje celic (celični edem). Celični edem nastane le nekaj minut po poškodbi možganov. V preglednem članku bomo predstavili vzroke za nastanek in značilnosti različnih stopenj možganskega edema s poudarkom na celičnem edemu. Doslej so bili v astrocitih prepoznani številni molekularni mehanizmi in beljakovine, ki so vpleteni v nastanek celičnega edema, med drugim od ATP odvisna Na^+/K^+ -ATPaza, akvaporin tipa 4 in $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -kotransporter tipa 1, vendar pa učinkovitih tarčnih terapij za zdravljenje celičnega edema ni. Zaradi svoje vloge pri nastanku celičnega edema astrociti predstavljajo pomembno tarčo za razvoj postopkov in zdravil, ki bi preprečili ali omilili nastanek celičnega edema in s tem ostalih stopenj možganskega edema ter z njimi povezanih zapletov.

¹ Dr. Anemari Horvat, mag. funkc. biol., Laboratorij za nevroendokrinologijo – molekularna celična fiziologija (LN-MCP), Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; Laboratorij za celično inženirstvo, Celica biomedicinski center, Tehnološki park 24, 1000 Ljubljana

² Izr. prof. dr. Nina Vardjan, univ. dipl. mikr., Laboratorij za nevroendokrinologijo – molekularna celična fiziologija (LN-MCP), Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; Laboratorij za celično inženirstvo, Celica biomedicinski center, Tehnološki park 24, 1000 Ljubljana; nina.vardjan@mf.uni-lj.si

ABSTRACT

KEY WORDS: brain edema, ion homeostasis, astrocytes, cellular edema, aquaporin 4, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ cotransporter 1, adrenergic receptors

Brain edema occurs in various brain pathologies (e.g., brain injuries, ischemia, infections) and can lead to severe brain damage, and also death. It is characterized by an excessive accumulation of water in the intracellular and extracellular space due to disturbed ionic homeostasis, primarily of the Na^+ ions. This creates an osmotic gradient driving the water flow from the extracellular space into the cells in the first stage of edema (cell swelling/cellular (cytotoxic) edema), and from the vasculature into the extracellular space in the later stages, when brain tissue swelling occurs (ionic, vasogenic and hemorrhagic edema). Brain ion and water homeostasis is regulated by astrocytes, morphologically and functionally heterogeneous neuroglial cells. Because of high membrane water permeability and due to the expression of aquaporin 4 water channels, astrocytes are the first brain cells that respond to disturbed ion homeostasis by water accumulation, leading to cell swelling (cellular edema). Cellular edema occurs only minutes after brain injury. In this review, we will discuss the triggers and the characteristics of different stages of brain edema, with a focus on cellular edema. So far, many molecular mechanisms and proteins involved in cellular edema formation have been identified in astrocytes, including the ATP-dependent Na^+/K^+ -ATPase, aquaporin 4, and the $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ cotransporter 1, however, there are no effective target therapies for the treatment of cellular edema. Astrocytes, with their pivotal role in the cellular edema formation, represent an important therapeutic target to prevent or mitigate the cellular edema and thus other stages of brain edema and related complications.

UVOD

Možganski edem je izjemno resno in potencialno smrtonosno stanje, ki lahko prizadene vse starostne in etnične skupine ljudi (1, 2). Do t. i. odkritja možganskega edema je prišlo že v poznem 17. stoletju, kljub temu pa patofiziologija in natančni molekularni mehanizmi, ki vodijo v nastanek edema, še dandanes niso popolnoma znani (3). Po definiciji je možganski edem nabrekanje oz. otekanje možganov zaradi prekomernega kopičenja vode v znotrajceličnem in zunajceličnem prostoru, kar vodi v patološke spremembe v možganih in življenjsko nevarne zaplete (3, 4). Klinični znaki, ki kažejo na prisotnost možganskega edema, se lahko precej razlikujejo glede na lokacijo in obseg edema in vključujejo šibkost, motnje vida, epileptične napade, glavobol, slabost in bruhanje, spremenjeno duševno stanje, komo in/ali druge nevrološke motnje (1).

Na molekularni ravni je vdor vode v možgansko tkivo in nabrekanje možganov posledica porušene ionske homeostaze, ki jo povzročijo motnje v prenosu ionov prek celičnih membran in pojav osmotskega gradienta, ki usmerja tok vode v celice in medceličnino (3). V možganih za homeostazo ionov in vode skrbijo celice nevroglije, ki v nekaterih delih človeških možganov, kot je možganska skorja, presegajo število nevronov (5, 6). Med njimi imajo ključno vlogo astrociti, ki so številčne in hkrati izjemno heterogene celice nevroglije (7). Astrociti sodelujejo tudi pri uravnavanju mnogih drugih možganskih procesov tako v fizioloških kot tudi v patoloških razmerah (8, 9).

V preglednem članku bomo najprej obravnavali vzroke za pojav možganskega edema in opisali glavne značilnosti različnih stopenj edema. Na kratko bomo opi-

sali tudi vlogo glimfatičnega sistema med razvojem in odstranjevanjem možganskega edema (10). Nato bomo opredelili vlogo astrocitov v patofiziologiji celičnega edema ter molekularne mehanizme nastanka celičnega edema v astrocitih. Nazadnje bomo predstavili še usmeritve na področju zdravljenja možganskega edema s poudarkom na terapevtskem potencialu astrocitov v zdravljenju celičnega edema, kjer bomo omenili nekaj molekularnih tarč v astrocitih, ki imajo potencial na področju specifičnega zdravljenja možganskega edema v prihodnosti.

ETIOLOGIJA MOŽGANSKEGA EDEMA

Razsežnost in potek možganskega edema sta odvisna od vzroka za njegov nastanek (1, 2). Možganski edem povzročijo številne nevrološke kot tudi nenevrološke spremembe. Med nevrološke povzročitelje možganskega edema sodijo akutne poškodbe možganov ter različna bolezenska stanja, kot so možganski tumorji, ishemična kap, hemoragična kap, vnetja (meningitis, encefalitis) in okužbe z virusi in bakterijami (1, 2). Med nenevrološke povzročitelje pa prištevamo akutno povišan krvni tlak (hipertenzijo), odpoved jeter, zastrupitev z ogljikovim monoksidom in izpostavitve visokim nadmorskim višinam. Bolezenska stanja z možganskim edemom se zaradi nastanka edema pogosto prevesijo v smer višje umrljivosti (3). Prognoza bolnikov z možganskim edemom je odvisna od hitrosti postavitve diagnoze, razpoložljivih terapij in stopnje ter obsega edema. Ta je lahko omejen le na manjši del možganov ali pa zaobjema večji del možganov, kar pomeni večje tveganje za resne zaplete in smrt (11, 12).

PATOFIZIOLOGIJA MOŽGANSKEGA EDEMA

Mehanizmi nastanka možganskega edema so kljub številnim raziskavam na tem

področju še vedno razmeroma nepojasneni. Pri nastanku in razvoju možganskega edema je pomemben dejavnik krvno-možganska pregrada (KMP). KMP sestavljajo endotelijske celice možganskega žilja, ki so povezane s tesnimi stiki, bazalna membrana, periciti in astrociti (3), ki s svojimi specializiranimi izrastki (angl. *end-feet*) prekrivajo skoraj celotno površino žilja (13). Skupaj s preostalimi možganskimi celicami (nevroni, mikroglija) KMP tvori širšo strukturno-funkcionalno enoto v možganih, ki jo imenujemo nevrovaskularna enota. Znotraj nevrovaskularne enote med celicami poteka dvosmerna komunikacija, kar pomembno prispeva k uravnavanju krvnega pretoka v možganih, prepustnosti KMP za ione in molekule in uravnavanju ionske, vodne in presnovne homeostaze v možganih (oskrba možganskih celic s hranili) (3, 14). Pri možganskem edemu se komunikacija med celicami v nevrovaskularni enoti spremeni. Porušenje ionske in vodne homeostaze običajno vodi najprej v nabrekanje možganskih celic (celični ali citotoksični edem), nato pa tudi v nabrekanje možganskega tkiva, ki je omejeno z lobanjo. Lobanja fizično preprečuje nabrekanje možganov, zato naraste znotrajlobanjski (intrakranialni) tlak, kar lahko vodi do nepopravljivih poškodb možganov in tudi smrti (3).

Stopnje možganskega edema

V splošnem razvoj edema poteka v štirih stopnjah, ki pa se med seboj lahko tudi prekrivajo. Posamezne stopnje razvoja možganskega edema spremljajo značilne morfološke in molekularne spremembe tako na celični kot na tkivni ravni, kar bomo predstavili v nadaljevanju (3).

Celični (citotoksični) edem

Celični edem nastane le nekaj minut po poškodbi možganov (15). Prisoten je lahko v vseh celičnih tipih, še posebej izrazit pa je v astrocitih, ki imajo zaradi velike gostote

izražanja vodnega kanala akvaporina 4 (angl. *aquaporin 4*, AQP4) v primerjavi z nevroni tudi do štirikrat višjo prepustnost za vodo (16). Nastanek celičnega edema je v veliki meri posledica motenj v celični presnovi (pomanjkanje ATP), kar poruši homeostazo ionov in vode (17). Zaradi pomanjkanja ATP in okvare od ATP odvisne Na^+/K^+ -ATPaze osmotski gradient Na^+ prek plazemske membrane in razlika v transmembranskem potencialu usmerjata pretok ionov (Na^+ in Cl^-) in vode iz zunajceličnega prostora v notranjost celic, zaradi česar celice nabreknejo. Čeprav v teoriji celični edem sam po sebi ne zviša celokupnega volumna tekočine v možganskem tkivu (pride le do prerazporeditve vode znotraj možganskega tkiva) in zato nima neposrednega vpliva na nabrekanje možganov, lahko povzroči patološke spremembe v možganih (2, 3, 18). Funkcija KMP v tej fazi sicer ni okrnjena, zaradi patološkega vdora vode v notranjost celic pa se lahko sproži celična smrt astrocitov in drugih možganskih celic (19). Celični edem zaradi izčrpavanja Na^+ v zunajceličnini predstavlja močno gonilno silo za razvoj ionskega in vazogenega edema (3, 18).

Ionski edem

Izčrpavanje Na^+ v zunajceličnem možganskem prostoru med razvojem celičnega edema ustvari močan gradient Na^+ prek KMP, kar vodi v nastanek ionskega edema. Na tej stopnji Na^+ , ki je tudi glavni povzročitelj ionskega edema, v zunajcelični možganski prostor vstopa iz možganskega žilja prek endotelijskih celic, čemur sledita Cl^- in voda z namenom uravnavanja osmotskega in električnega gradienta (20). Zaradi prekomernega vdora vode iz žil v možgansko tkivo je, za razliko od celičnega edema, ionski edem neposredni povzročitelj nabrekanja možganov (3, 18). Tako kot pri celičnem edemu pa je tudi pri ionskem edemu funkcija KMP še vedno ohranjena (3).

Vazogeni edem

Vazogeni edem se navadno razvije nekaj (tri ali več) ur po možganski poškodbi (17). Ena izmed glavnih značilnosti te stopnje edema je tvorba prepustnih por med celicami endotelija možganskega žilja in posledično okvara funkcije KMP. Zaradi tega v zunajcelični možganski prostor poleg vode in ionov lahko vdrejo tudi plazemske beljakovine (npr. albumin in imunoglobulini (Ig) G), ne pa tudi rdeče krvničke, saj je struktura možganskih kapilar še vedno ohranjena. V nasprotju s celičnim in ionskim edemom je glavni povzročitelj in gonilna sila za razvoj vazogenega edema hidrostatski tlak (skupaj z gradientom Na^+) ter v manjši meri osmotski gradient, ki ga ustvarjajo beljakovine (2, 3, 17). Plazemske beljakovine namreč lahko hitro po vstopu v zunajcelični možganski prostor privzamejo astrociti in mikroglija ter jih po lizosomski poti razgradijo (17). Gradient hidrostatskega tlaka je med drugim odvisen od znotrajlobanjskega tlaka in sistemskega krvnega tlaka (3).

Poleg omenjenih mehanizmov, ki pogostejajo razvoj vazogenega edema, pa imajo pomembno vlogo zelo verjetno tudi vnetni procesi. Pokazano je bilo, da vnetni procesi lahko močno pospešijo nastanek edema prek številnih mehanizmov, npr. povečajo krvni pretok, vplivajo na delovanje KMP in povzročijo tvorbo reaktivnih kisikovih zvrsti (angl. *reactive oxygen species*, ROS) (17). Znano je tudi, da se astrociti in mikroglija na različne akutne možganske poškodbe odzovejo s tvorbo proinflammatoryh citokinov, kot so interleukin (IL) 1β , dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) in interferon (IF) γ (17).

Hemoragični edem

Zadnja stopnja v razvoju možganskega edema se imenuje hemoragični edem, za katerega je značilen pojav možganskih krvavitev. Funkcionalnost KMP se na tej stopnji popolnoma poruši, kar povzroči vdor

vseh komponent krvi, vključno z rdečimi krvničkami in drugimi celicami, v možgansko tkivo (3, 17). Tako kot pri vazogenem edemu je tudi med razvojem hemoragičnega edema glavna gonilna sila hidrostatski tlak. Poleg zgoraj naštetih mehanizmov in značilnosti vazogenega edema je za razvoj hemoragičnega edema značilno še odmiranje endotelijskih celic žilja (3).

Vloga glimfatičnega sistema pri možganskem edemu

Za razvoj možganskega edema je potreben zunanji (sistemski) vir vode. Le-ta prodira v možgansko tkivo iz dveh večjih virov, in sicer krvnega obtoka ter cerebrospinalne tekočine (3, 17). Predvideva se, da ima pri prenosu vode skozi osrednje živčevje (OŽ) pomembno vlogo t. i. glimfatični sistem, ki ima v OŽ podobne funkcije kot limfni sistem na periferiji (21). Glimfatični sistem tvorijo:

- cerebrospinalna in intersticijska tekočina,
- perivaskularni ali Virchow-Robinovi prostori ob možganskih arterijah in arteriolah ter venah in venulah,
- astrociti, ki prek vodnih kanalov AQP4 na membrani svojih specializiranih izrastkov, ki mejijo na žilje, pospešujejo izmenjavo cerebrospinalne in intersticijske tekočine, in
- limfne žile v možganskih ovojnicah, po katerih voda zapuša OŽ (10, 22).

Glimfatični sistem s transportom vode omogoča odstranjevanje odpadnih snovi, kot so nepravilno zvite beljakovine (β -amiloid, beljakovina tau), stranski produkti celične presnove, odvečni živčni prenašalci in druge molekule ter imunske celice (10, 17, 23, 24).

Razumevanje mehanizmov odstranjevanja možganskega edema je še vedno pomanjkljivo. Znano je, da absorpcija edema ob uspešnem zdravljenju lahko traja tudi nekaj tednov (17). Proces zelo verjetno poteka s pomočjo glimfatičnega sistema, ki odvečno vodo z odpadnimi snovmi usmer-

ja prek perivaskularnih prostorov proti limfnim žilam, ki vodijo iz OŽ (21, 23).

ASTROCITI IN CELIČNI EDEM

Nevroni so bili zaradi svoje električne vzdražnosti in zmožnosti hitrega prenosa informacij dolgo časa v središču raziskav, usmerjenih v razumevanje delovanja OŽ. V zadnjih treh desetletjih pa v ospredje raziskav prihajajo celice nevroglije, med katere v grobem uvrščamo astrocite, oligodendrocite in mikroglijo. Oligodendrociti s svojimi izrastki ovijajo aksone in tvorijo mielinske ovojnice in s tem omogočajo hiter prenos informacij v OŽ. Mikroglija so imunske celice, podobne perifernim makrofagom, in sodelujejo pri vnetnem odzivu v OŽ, astrociti pa so številčne ter morfološko in funkcionalno izredno heterogene celice nevroglije, ki skrbijo za homeostazo OŽ (8, 25). Astrociti se zelo dobro prilagajajo spremembam v okolju, kar imenujemo plastičnost, o čemer bomo govorili v tem poglavju (7).

Vloga astrocitov v osrednjem živčevju

Sprva je veljalo prepričanje, da imajo astrociti v OŽ le pasivno, podporno vlogo nevromu, a danes vemo, da so aktivno vpleteni v uravnavanje številnih možganskih procesov v fizioloških in patoloških razmerah (8, 26). Poleg tega, da astrociti vzdržujejo homeostazo ionov (med drugim Na^+ in K^+) in vode v možganih, so tudi pomemben gradnik KMP. Astrociti zagotavljajo tudi presovno podporo energijsko potratnim nevronom in vzdržujejo presovno homeostazo, uravnavajo pretok krvi skozi možgane in cikel spanja in budnosti (9). Odgovorni so za odstranjevanje odvečnih signalov iz zunajceličnega prostora, izločajo pa tudi lastne signalne molekule, t. i. glijotransmiterje (npr. ATP, glutamat, D-serin in atrijski natriuretični peptid), prek katerih lahko aktivno vplivajo na sinaptični prenos informacij in tako na procese signalizacije

v OŽ (9). Na ta način astrociti sodelujejo pri uravnavanju višjih kognitivnih funkcij, kot sta učenje in tvorba spomina (27).

Morfološka plastičnost astrocitov

Nabrekanje astrocitov

Astrociti imajo sposobnost, da svojo prostornino in obliko neprestano (tudi v odsotnosti patoloških stanj) prilagajajo razmeram v okolju, kar imenujemo morfološka plastičnost (28). Ko se zaradi pomanjkanja energije v možganih poruši ionska homeostaza (osmotski stres), kar se sprva kaže kot kopičenje Na^+ v možganskih celicah, so astrociti zaradi svoje visoke prepustnosti membrane za vodo glede na ostale možganske celice prve celice v možganih, ki začnejo nabrekati, kar vodi v celični edem (29). Astrociti so vpleteni tudi v razvoj drugih stopenj možganskega edema, zato predstavljajo pomembno tarčo za razvoj postopkov in zdravljenj za zdravljenje možganskega edema (3).

Astrociti v hipotoničnih razmerah začnejo hitro nabrekati, čemur sledi uravnavano zmanjšanje volumna celic (angl. *regulatory volume decrease*), kar je povezano s spremembami v osmotskem gradientu (30). Raziskave na astrocitih *in vitro* so pokazale, da nabrekanje astrocitov zaradi hipotoničnega stresa povzroči razvijanje (angl. *unfolding*) astrocitne membrane in aktivira sproščanje glijotransmiterjev (31–34). Hipotonični stres, ki povzroči nabrekanje astrocitov, zviša znotrajcelično koncentracijo Ca^{2+} v astrocitih tako *in vitro* kot *in vivo*, najverjetneje prek aktivacije mehansko občutljivih kationskih kanalov prehodnega receptorskega potenciala, poddružina V, član 4 (angl. *transient receptor potential cation channel subfamily V member 4*, TRPV4) ali Ca^{2+} -kanalov tipa L (30, 31, 33, 35, 36). To povzroči prehod Ca^{2+} iz zunajceličnega prostora v celice. Poleg tega lahko prek od ATP odvisne avtokrine aktivacije purinergičnih recep-

torjev P2 Ca^{2+} v citosol prehaja iz znotrajceličnih zalog v endoplazemskem retikulumu (33, 37). Ali porast v znotrajcelični koncentraciji Ca^{2+} zaradi aktivacije mehansko občutljivih Ca^{2+} -kanalov v membrani astrocitov prispeva k nabrekanju astrocitov ali nabrekanje omili, še ni dobro raziskano.

Zvišana zunajcelična koncentracija K^+ (10 mM) v fizioloških razmerah prav tako sproži nabrekanje astrocitov *in vitro* (38). Pri tem se zviša znotrajcelična koncentracija cikličnega AMP (cAMP), kar poveča prevodnost vodnih kanalov AQP4, ki so v membrani astrocitov, in sproži kopičenje AQP4 v plazemski membrani (39, 40). Del tega procesa je od cAMP odvisna proteinska kinaza A (PKA), ki fosforilira AQP4 in poveča njegovo prevodnost (38). Po drugi strani pa močno (patološko) zvišana zunajcelična koncentracija K^+ (35 mM) prepreči povečanje prevodnosti AQP4 in s tem zelo verjetno tudi nabrekanje astrocitov *in vitro*. Mehanizem je najverjetneje odvisen od aktivnosti kanalov Kir (angl. *inward-rectifying potassium channel*) in porasta v znotrajcelični koncentraciji Ca^{2+} , ki prek aktivacije fosfataze kalcinevrin povzroči defosforilacijo AQP4 (38).

Nabrekanje astrocitnih izrastkov, kjer poteka večina izmenjave snovi med okoljem in astrocitom in med astrocitom in sosednjimi celicami, lahko okvari funkcijo KMP in spremeni arhitekturo zunajceličnega prostora ter medcelične povezave. Slednje lahko zmanjša difuzijo molekul v zunajceličnem prostoru, kar lahko vpliva na učinkovitost odstranjevanja presnovnih odpadkov, pa tudi na prenos in odstranjevanje presežka signalnih molekul ter s tem na signalne procese v možganih (17, 41). Tovrstne spremembe lahko povzročijo prekomerno vzdražnost nevronskih mrež, ki je za možgane toksična (t. i. ekscitotoksičnost), in prispevajo k razvoju patoloških stanj ter tako pospešijo razvoj možganskega edema.

Stelacija astrocitov

Morfologija astrocitov *in vitro* in *in situ* se lahko hitro spremeni tudi po aktivaciji receptorjev na površini astrocitov (28). V nasprotju z nevroni astrociti niso električno vzdražni, ker ne tvorijo akcijskih potencialov. Astrociti se prek številnih receptorjev odzivajo na zunajcelične signale s posebno vrsto vzdražnosti, t. i. citosolno vzdražnostjo. Ta se med drugim izrazi kot porast v znotrajcelični koncentraciji sekundarnih obveščevalcev, kot sta cAMP in Ca^{2+} (9, 42). Astrociti so pomembna tarča noradrenergičnega sistema, saj na svoji površini izražajo vse podtipse adrenergičnih receptorjev (43). Noradrenalin, ki je tudi nevro-modulator in sodeluje pri tvorbi spomina, med drugim uravnava možgansko presnovo in plastičnost (44). V OŽ se noradrenalin sprošča iz zadebelitev (t. i. varikozitet) vzdolž noradrenergičnih nevronov (zunajsinaptično sproščanje). Slednji izvirajo iz jedra *locus coeruleus* v možganskem deblu, od koder se aksoni noradrenergičnih nevronov razvejijo po celotnem OŽ in dosežejo tudi možgansko skorjo. Ob aktivaciji jedra *locus coeruleus* tako pride do globalnega sproščanja noradrenalina v možganih in aktivacije možganskih celic, tudi astrocitov. Dokazano je bilo, da noradrenalin in adrenalin sprožita v astrocitih *in vitro* prek aktivacije β -adrenergičnih receptorjev zvišanje znotrajcelične koncentracije cAMP, kar povzroči izrazite morfološke spremembe; zmanjša se površina prečnega prereza celic, medtem ko se obseg celic in število izrastkov povečata, kar imenujemo stelacija (45, 46). Stelacija astrocitov se po aktivaciji β -adrenergične/cAMP signalne poti v zgodnji fazi uravnava prek od cAMP odvisne PKA, v poznejši fazi pa vključuje tudi proteinsko kinazo p-ERK (fosforilirana z zunajceličnim signalom regulirana proteinska kinaza; angl. *phosphorylated extracellular signal-regulated kinase*), ki je MAP-kinaza. (47). Znano je, da tudi glutamat lahko inhibira od β -adrenergične/

cAMP signalne poti odvisno stelacijo astrocitov *in vitro* (48).

Noradrenalin in adrenalin sta bila v preteklosti prepoznana kot stresna signala, ki ščitita tkivo pred poškodbami (49). Zunajcelična koncentracija noradrenalina se v OŽ ob določenih patoloških stanjih močno poveča (50), kar bi lahko imelo zaščitno funkcijo in prek aktivacije stelacije tudi omejilo nastanek celičnega edema v astrocitih (35) (glej tudi poglavje Terapevtski potencial astrocitov v zdravljenju celičnega edema).

Mehanizmi prehajanja vode v astrocite

Voda v notranjost astrocitov lahko prehaja po treh različnih poteh (3, 9, 19):

- z difuzijo prek membran,
- prek ionskih transporterjev, kjer na en cikel skupaj z ioni v celice prehaja tudi določeno število molekul vode, in
- predvsem prek transmembranskih vodnih kanalov AQP4 in nekaterih drugih transporterjev, npr. transporterjev za glukozo (GLUT (angl. *glucose transporter*) 1 in 2 ter natrij-glukoznih kotransporterjev (angl. *sodium-glucose cotransporter 1*, SGLT1). (slika 1).

Akvaporini omogočajo pasivno dvosmerno prehajanje vode prek celičnih membran v smeri osmotskega gradienta. V OŽ je znanih 14 različnih tipov vodnih kanalov oz. akvaporinov (39). Med njimi sta najpomembnejša AQP1, ki je izražen v epiteljskih celicah v predelu horoidnega pleteža, kjer nastaja večina cerebrospinalne tekočine, in AQP4, ki je najbolj razširjen vodni kanal v možganih in je izražen predvsem v astrocitih (39). AQP4 je ključnega pomena za nastanek in odstranjevanje celičnega edema in drugih stopenj možganskega edema (33, 51). Na podlagi raziskav na fiksiranih preparatih podganjih možganov se je pokazalo, da se v fizioloških razmerah AQP4 v astrocitih izraža predvsem v membrani specializiranih izrastkov, ki tvorijo

KMP (52). Znano je, da različne poškodbe OŽ, med njimi tudi možganski edem, lahko vplivajo na razporeditev AQP4 iz znotraj-celičnih mešičkov na plazemsko membrano (od cAMP odvisna eksocitoza mešičkov z AQP4) in prerazporeditev AQP4 po celotni plazemski membrani (19, 40). To lahko dodatno poveča prepustnost membrane astrocitov za vodo in prispeva k razvoju celičnega edema.

Molekularni mehanizmi nastanka celičnega edema

Celični edem nastane že nekaj minut po možganski poškodbi. Hiter razvoj celičnega edema v astrocitih je posledica prostorske razporeditve astrocitov v OŽ, saj so astrociti v neposrednem stiku z zunanjimi viri vode, in njihove visoke prepustnosti za vodo (tudi do štirikrat višja v primerjavi z nevroni) zaradi izražanja vodnih kanalov AQP4 (16, 19).

Glavna gonilna sila za nastanek celičnega edema je porušena homeostaza Na^+ . Ta se odraža kot kopičenje Na^+ v celicah zaradi motenj v aktivnosti Na^+/K^+ -ATPaze, ki so posledica patoloških sprememb v OŽ. Mehanizmi nastanka celičnega edema se lahko razlikujejo glede na vzrok nastanka celičnega edema (2). V astrocitih lahko nastanek celičnega edema sprožijo različni endogeni signali (npr. K^+ , glutamat in H^+) in/ali eksogeni signali (npr. amonijak in cianid) (3, 19). Ti lahko povzročijo *de novo* izražanje beljakovin in/ali spremenijo aktivnost ter raven konstitutivno izraženih beljakovin (3, 53). V nadaljevanju bomo predstavili vlogo različnih signalov in z njimi povezanih molekularnih mehanizmov pri razvoju celičnega edema, ki vključujejo konstitutivno izražene beljakovine v astrocitih.

Zvišana koncentracija zunajceličnega K^+

Zunajcelična koncentracija K^+ se ob povečani možganski aktivnosti zviša s ~3 mM (mirovanje) na 8–15 mM, v primeru hudih patoloških sprememb pa celo na 30–80 mM (54).

Ob tem astrociti s privzemanjem K^+ aktivno odstranjujejo odvečni K^+ v zunajceličnini, kar povzroči patološko nabrekanje celic (celični edem). Astrociti zunajcelični K^+ odstranjujejo prek dveh različnih mehanizmov:

- aktivni privzem K^+ v astrocite s pomočjo črpalke Na^+/K^+ -ATPaze in $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -kotransporterja tipa 1 in
- prerazporeditev K^+ med astrociti prek presledkovnih stikov vzdolž koncentracijskega gradienta (55).

Povečano izražanje $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -kotransporterja tipa 1 zaradi visoke koncentracije zunajceličnega K^+ ima ključno vlogo pri nastanku celičnega edema, saj ta kotransporter skupaj z ioni v celice prepušča tudi vodo (19). Porast v zunajceličnem K^+ lahko poveča prepustnost AQP4 za vodo (glej poglavje Morfološka plastičnost astrocitov), kar lahko ob določenih stanjih predstavlja dodatno pot za vstop vode v celice in tako pripomore k nastanku celičnega edema v astrocitih (slika 1) (38).

Zvišana koncentracija zunajceličnega glutamata

Poškodbe možganov povzročijo patološko zvišanje zunajcelične koncentracije glutamata (z ~10 μM na ~200 μM), ki je pomemben ekscitatorni živčni prenašalec (3). Glutamat povzroči nastanek celičnega edema prek dveh različnih mehanizmov (3, 56, 57):

- z vezavo na metabotropne glutamatne receptorje tipa 5 (mGluR5), izražene na membrani astrocitov, ki so sklopljeni z Na^+/K^+ -ATPazo in AQP4, in
- prek vstopa skozi $\text{Na}^+/\text{glutamatne}$ transporterje tipa 1 in 2 (angl. *excitatory amino acid transporter 1 and 2*, EAAT1 in 2), ki so prav tako sklopljeni z AQP4 (slika 1).

Oba mehanizma pospešita prehajanje vode v astrocite. Od glutamata odvisen nastanek celičnega edema prav tako poveča izražanje AQP4, kar dodatno prispeva k nabrekanju astrocitov (58).

Zunajcelična acidoza

Možganske poškodbe pogosto spremlja pomanjkanje kisika, kar ustvarja anaerobne razmere in poveča tvorbo laktata. Zaradi tega prihaja do zakisanja (acidoze) zunajceličnine (59). Ko pH pade pod 6,8, se v astrocitih sprožijo mehanizmi za uravnavanje ionske homeostaze, kar vodi v nastanek celičnega edema *in vitro* (60). V ta proces sta vpletena dva transporterja: Na^+/H^+ -izmenjevalec in elektrogeni $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -kotransporter (slika 1) (3, 19). Ionski gradient Na^+ , ki pri tem nastane, usmerja tok vode v celice, pri čemer je zelo verjetno udeležen tudi AQP4, saj laktat v astrocitih *in vitro* lahko poveča raven izražanja AQP4 na plazemski membrani (61).

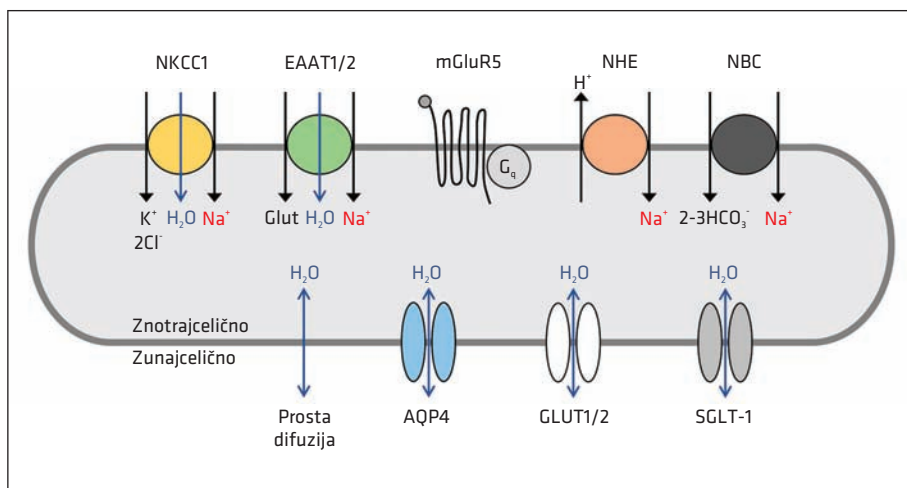
Zvišana koncentracija zunajceličnega amonijaka

Akutna odpoved jeter zviša koncentracijo amonijaka v zunajceličnini možganov (nad 5 mM) in povzroči celični edem v astrocitih (62, 63). Po privzemu lahko amonijak

v astrocitih povzroči oksidativni stres (tvorbo ROS), kar vodi v motnje v delovanju mitohondrijev in posledično okvaro celične presnove in funkcije Na^+/K^+ -ATPaze (63). Poleg tega je bilo pokazano, da amonijak v astrocitih *in vitro* aktivira $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -kotransporter tipa 1 ter poveča raven izražanja tako omenjenega kotransporterja, kot tudi AQP4, kar predstavlja, kot že prej omenjeno, dve različni poti vstopa vode v celice (64, 65).

ZDRAVLJENJE MOŽGANSKEGA EDEMA

Klinični znaki možganskega edema so raznoliki. Možganski edem lahko poteka tudi asimptomatsko, kar zahteva izjemno kompleksen pristop k zdravljenju. Zaradi pomanjkljivega razumevanja patofiziologije in molekularnih mehanizmov nastanka možganskega edema so bile terapije sprva usmerjene le v zaščito nevronov pred škodljivimi učinki edema. Zdaj vemo, da pri nastanku možganskega edema sodelujejo



Slika 1. Shematski prikaz poti prenosa ionov in vode med nastankom celičnega edema v astrocitih. NKCC1 – $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransporter tipa 1, EAAT1/2 – $\text{Na}^+/\text{glutamatni}$ transporterji tipa 1 in 2 (angl. *excitatory amino acid transporter 1 and 2*), mGluR5 – metabotropni glutamatni receptor tipa 5, NHE – izmenjevalec Na^+/H^+ (angl. *Na^+/H^+ exchanger*), NBC – elektrogeni kotransporter $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (angl. *electrogenic $\text{Na}^+/\text{bicarbonate}$ cotransporter*), Glut – glutamat, AQP4 – akvaporin tipa 4 (angl. *aquaporine 4*), GLUT1/2 – transporter za glukozo tipa 1 in 2 (angl. *glucose transporter type 1 and 2*), SGLT1 – transporter za glukozo (angl. *sodium-glucose cotransporter 1*).

tudi druge možganske celice, kot so astrociti, ki bi lahko predstavljali novo tarčo za razvoj zdravil (3, 19, 53).

Večina trenutno odobrenih pristopov k zdravljenju edema je nespecifičnih, ciljno usmerjene terapije so zelo redke (1, 3). Učinkovitost zdravljenja možganskega edema je med drugim odvisna od vzroka za nastanek in od stopnje edema (celični, ionski, vazogeni ali hemoragični) ter od časa pričetka zdravljenja, saj so si lahko učinki določenih terapij v različnih časovnih točkah nasprotujoči (17). Zdravljenje otežuje tudi možnost, da ob poškodbi v različnih predelih možganov sočasno potekajo različne stopnje možganskega edema (epicenter možganske poškodbe ima drugo stopnjo edema glede na področja možganov, ki so oddaljena od epicentra), in da imajo trenutno razpoložljive diagnostične metode (pregled glave in vratu, nevrološki pregled, CT glave, MR in krvni testi) omejeno zmožnost natančnega določanja stopnje možganskega edema (2, 3, 17).

Primarni cilj terapij, ki se danes najpogosteje izvajajo v praksi, je preprečiti posledice možganskega edema (simptomatsko zdravljenje) ter nato, če je možno, odpraviti prvotno bolezensko stanje, ki je možganski edem povzročilo. Med te terapije sodijo dekompresijska kraniotomija, osmotska terapija in terapija z glukokortikoidi (1, 3). Dekompresijska kraniotomija pomaga zmanjšati znotrajlobanjski tlak (pritisk možganskega tkiva na lobanje) tako, da se kirurško odstrani del lobanje. Pri kraniotomiji je pomembno, da se poseg opravi pravočasno (najbolj optimalno na stopnji celičnega ali ionskega edema), saj v nasprotnem primeru lahko pride celo do poslabšanja edema (3, 66). Cilj osmotske terapije je ustvariti intravaskularni osmotski gradient, ki bi usmerjal tok vode iz možganskega tkiva v žile, in s tem zmanjšati znotrajlobanjski tlak. Pri tem se najpogosteje uporabljata manitol in hipertonična raztopina kristaloidov. Stranski učinki, ki se

lahko pojavijo, so poškodba ledvic in dehidracija (1, 20). Terapija z glukokortikoidi pa je učinkovita predvsem za zdravljenje vazogenega edema. Najpogosteje se uporablja deksametazon, ki lahko prosto prehaja KMP, in pomaga pri ponovni vzpostavitvi normalnega delovanja KMP, vendar je njegova uporaba pri zdravljenju edema, ki nastane po akutni poškodbi možganov, lahko celo škodljiva, ima pa tudi močne stranske učinke (1, 18, 67).

Terapevtski potencial astrocitov v zdravljenju celičnega edema

Simptomatsko zdravljenje možganskega edema, opisano v zgornjem odseku, učinkuje predvsem na izboljšanje posledic naprednejših stopenj edema, kot sta vazogeni in hemoragični edem. Take terapije imajo pogosto visoko stopnjo tveganja in relativno nizko učinkovitost. Zato je napredek na področju tarčnega zdravljenja v zgodnjih stopnjah, ko je edem še v razvojni fazi (npr. celični edem), ključnega pomena za izboljšanje prognoze bolezni. Zaradi številnih raziskav se je razumevanje molekularnih mehanizmov nastanka različnih stopenj možganskega edema v zadnjih letih bistveno izboljšalo, kar je tudi prineslo velik napredek na področju tarčnega zdravljenja. Trenutno poteka več kliničnih raziskav, ki preizkušajo učinkovitost različnih farmakoloških sredstev proti edemu, ki so opisane v drugih preglednih člankih (11, 18). V tem članku pa se bomo osredotočili predvsem na terapevtski potencial astrocitov v zdravljenju celičnega edema.

Zdravljenje celičnega edema, ki se v OŽ razvije predvsem v astrocitih, je v praksi še slabo uveljavljeno (3, 19, 53). Dosedanje raziskave so razkrile številne molekularne mehanizme, ki poganjajo razvoj celičnega edema v astrocitih (glej poglavje Molekularni mehanizmi nastanka celičnega edema). Zaradi tega so astrociti obetavna terapevtska tarča za razvoj naprednih terapij za preprečevanje nastanka in razvoja celičnega

edema. V nadaljevanju bomo predstavili nekaj potencialnih pristopov za zdravljenje celičnega edema.

Akvaporin 4

Hormonska terapija s ščitničnim hormonom trijodotironinom (T3) na mišjem modelu možganske kapi, ki najverjetneje deluje prek zmanjšane izražanja AQP4, je povzročila bistveno zmanjšanje prizadetega območja in zmanjšanje edema (68). Več raziskav poroča tudi o pozitivnih učinkih izbitja gena (angl. *knockout*) za AQP4 na uravnavanje volumna vode v OŽ v patoloških razmerah (16, 51). Na mišjem modelu kapi in hiperhidracije (vbrizganje destilirane vode v intraperitonealni (i.p.) prostor), kar je standardni način za povzročanje celičnega edema, je splošno izbitje gena za AQP4 močno zmanjšalo edem in hkrati izboljšalo preživetje ter nevrološko stanje živali (51). Skladno s temi rezultati je pogojno izbitje AQP4 v astrocitih zmanjšalo kopičenje vode v možganih po ip. injekciji vode (16).

Funkcija AQP4 se lahko uravnava tudi s farmakološkimi sredstvi. Novejša raziskava je pokazala, da inhibicija funkcije AQP4 s TGN-020 (angl. *n*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)nicotinamide) deset minut po sprožitvi možganske kapi v podganah zmanjša nabrekanje možganov, ocenjeno en dan po kapi. Po 14 dneh se je izboljšalo tudi nevrološko stanje teh živali (69). Farmakološka inhibicija funkcije AQP4 v zgodnjih stopnjah edema, kot je celični edem, bi lahko torej predstavljala nov način zdravljenja edema v prihodnosti. V doslej opisanih raziskavah so za testiranje učinkovitosti različnih pristopov k zdravljenju uporabljali le živalske modele. Trenutno poteka le ena klinična raziskava (identifikacijska številka klinične raziskave: NCT03804476), katere prva faza je bila zaključena, in preverja varnost, toleranco ter farmakokinetiko učinkovine AER-271 (angl. [2-[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl]-4-chlorophenyl] dihydrogen

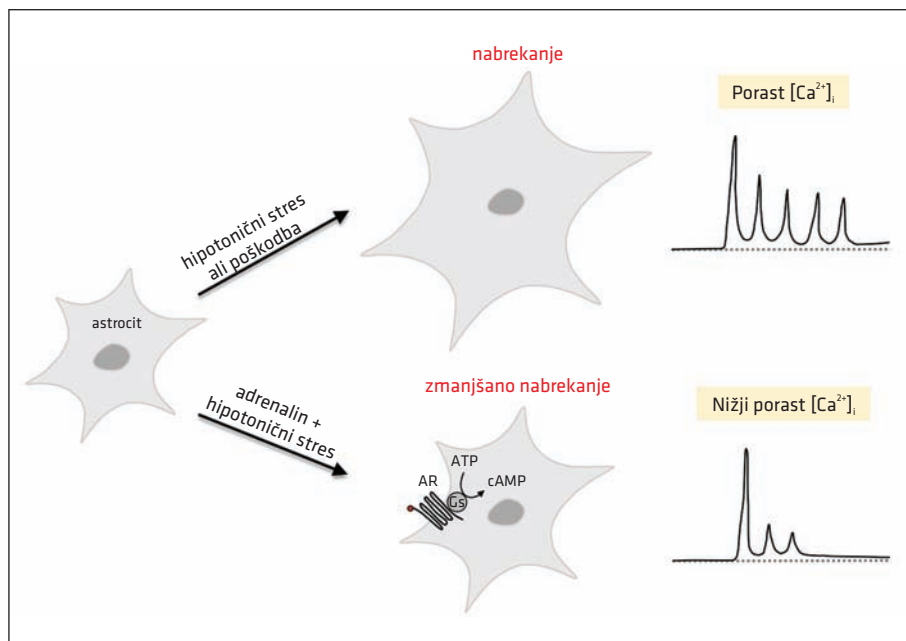
phosphate), na zdravih ljudeh (70). AER-271 je inhibitor AQP4 in je bil zasnovan z namenom preprečevanja edema po možganski kapi.

Kotransporter Na⁺/K⁺/2Cl⁻ tipa 1

V fizioloških razmerah Na⁺/K⁺/2Cl⁻-kotransporter tipa 1 prenaša skupaj z ioni Na⁺, K⁺ in Cl⁻ tudi določeno število molekul vode (3, 55). Ob razvoju celičnega edema v astrocitih, ki nastane zaradi zvišane zunajcelične koncentracije K⁺, se raven izražanja Na⁺/K⁺/2Cl⁻-kotransporterja tipa 1 poveča, kar omogoča prenos večjega volumna vode v celice (3). Dodatek inhibitorja Na⁺/K⁺/2Cl⁻-kotransporterja tipa 1 bumetanida (10 μM) zmanjša nabrekanje astrocitov *in vitro* po izpostavitvi visoki koncentraciji zunajceličnega K⁺ (75 mM) (71). Podoben učinek je viden tudi v astrocitih izoliranih iz miši z izbitim genom za Na⁺/K⁺/2Cl⁻-kotransporter tipa 1 (72). Bumetanid je prav tako zmanjšal nabrekanje astrocitov *in vitro*, ki so bili izpostavljeni visoki koncentraciji amonijaka (5 mM) (64).

Adrenergični receptorji

Astrociti so pomembna tarča noradrenergičnega sistema v OŽ (44). Nedavne raziskave so pokazale, da predhodna stimulacija z adrenalinom (1 μM) in selektivnim agonistom β-adrenergičnih receptorjev izoprenalinom (10 μM), ki v astrocitih inducirata stelacijo, bistveno zmanjša nabrekanje astrocitov (celični edem), izpostavljenih hipotoničnemu stresu *in vitro*. Dodatek adrenalina je prav tako inhibiral nabrekanje astrocitov *in vivo* v možganih miši po ip. injekciji vode (hiperhidracija) in v podgani po poškodbi hrbtenjače. Mehanizem, prek katerega aktivacija adrenergičnih receptorjev zmanjša nabrekanje astrocitov, zelo verjetno vključuje s cAMP posredovano zmanjšanje s hipotoničnostjo sprožene Ca²⁺-citosolne vzdražnosti v astrocitih (slika 2) (35).



Slika 2. Shematski prikaz zmanjšane nabrekanosti in Ca^{2+} -citosolne vzdražnosti astrocitov po aktivaciji adrenergičnih receptorjev v hipotoničnih razmerah. $[Ca^{2+}]_i$ – znotrajcelična koncentracija kalcija, AR – adrenergični receptorji, Gs – G-protein, ki stimulira nastanek cAMP (35).

ZAKLJUČEK

Možganski edem je pogost spremljevalec različnih patoloških stanj, kot so možganska kap, akutne poškodbe možganov, vnetja, okužbe in tumorji, in lahko močno vpliva na njihov potek (1, 11, 20). Poznamo štiri različne stopnje razvoja možganskega edema: celični, ionski, vazogeni in hemoragični edem (3). Dosedanje raziskave so pomembno prispevale k razumevanju molekularnih mehanizmov različnih stopenj možganskega edema, kar je omogočilo napredek na področju razvoja zdravil za možganski edem. Kljub temu pa je v praksi zdravljenje možganskega edema pogosto še vedno le simptomatsko. Napredek na področju tarčnega zdravljenja je izrednega pomena, predvsem za celični edem, ki predstavlja prvo in s tem najpomembnejšo stopnjo možganskega edema, saj vpliva na razvoj ostalih stopenj edema. Potencial različnih celičnih in molekularnih terapevtskih

tarč za zdravljenje celičnega edema je slabo izkoriščen, kar pušča še veliko prostora za napredek.

Astrociti predstavljajo eno najpomembnejših potencialnih tarč za zdravljenje celičnega edema v OŽ, saj so to prve celice, ki ob poškodbi OŽ nabreknejo (3, 19). Njihov neposreden stik s KMP in s tem z zunanjim virom vode ter njihova visoka prepustnost za vodo zaradi izražanja vodnih kanalov AQP4 astrocite postavlja v ospredje patofiziologije celičnega edema in tudi drugih stopenj možganskega edema (3). Ker celični edem negativno vpliva tudi na samo fiziologijo astrocitov, ki v možganih zagotavljajo homeostazo (9), lahko le-to predstavlja dodaten zaplet v razvoju možganskega edema (9). Dosedanje raziskave molekularnih mehanizmov, ki so v astrocitih vpleteni v nastanek celičnega edema, so izpostavile nekaj možnih tarč za zdravljenje celičnega edema (npr. vodni kanal AQP4,

$\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -kotransporter tipa 1 in β -adrenergična/cAMP-signalna pot) (3, 19, 53). Znanstveni napredki na področju razumevanja patofiziologije celičnega edema in zgodnje diagnostike celičnega edema kot prve stopnje možganskega edema bi v prihodnosti lahko privedli do tarčnega zdravljenja celičnega edema, kar bi zmanjšalo možnost za nastanek ostalih stopenj možganskega edema, ki lahko vodijo tudi v smrt.

VIRI FINANČNIH SREDSTEV

Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS: P3-0310, J3-2523, J3-50104, IO-0034, IO-0022).

IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Avtorji prispevka izjavljajo, da nimajo navzkrižja interesov.

LITERATURA

1. Nehring SM, Tadi P, Tenny S. Cerebral edema. Statpearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
2. Dalby T, Wohl E, Dinsmore M, et al. Pathophysiology of cerebral edema – A comprehensive review. *J Neuroanaesth Crit Care*. 2020; 8 (3): 163–72.
3. Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36 (3): 513–38.
4. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *Int J Mol Sci*. 2015; 16 (5): 9949–75.
5. Min R, van der Knaap MS. Genetic defects disrupting glial ion and water homeostasis in the brain. *Brain Pathol*. 2018; 28 (3): 372–87.
6. von Bartheld CS, Bahney J, Herculano-Houzel S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting. *J Comp Neurol*. 2016; 524 (18): 3865–95.
7. Oberheim NA, Goldman SA, Nedergaard M. Heterogeneity of astrocytic form and function. *Methods Mol Biol*. 2012; 814: 23–45.
8. Parpura V, Heneka MT, Montana V, et al. Glial cells in (patho)physiology. *J Neurochem*. 2012; 121 (1): 4–27.
9. Verkhratsky A, Nedergaard M. Physiology of astroglia. *Physiol Rev*. 2018; 98 (1): 239–89.
10. Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The brain's glymphatic system: Current controversies. *Trends Neurosci*. 2020; 43 (7): 458–66.
11. Jha RM, Kochanek PM, Simard JM. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology*. 2019; 145 (Pt B): 230–46.
12. Battey TW, Karki M, Singhal AB, et al. Brain edema predicts outcome after nonlacunar ischemic stroke. *Stroke*. 2014; 45 (12): 3643–8.
13. Mathiisen TM, Lehre KP, Danbolt NC, et al. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: An electron microscopic 3D reconstruction. *Glia*. 2010; 58 (9): 1094–103.
14. Bell AH, Miller SL, Castillo-Melendez M, et al. The neurovascular unit: Effects of brain insults during the perinatal period. *Frontiers in Neuroscience*. 2020; 13: 1452.
15. van der Toorn A, Syková E, Dijkhuizen RM, et al. Dynamic changes in water ADC, energy metabolism, extracellular space volume, and tortuosity in neonatal rat brain during global ischemia. *Magn Reson Med*. 1996; 36 (1): 52–60.
16. Haj-Yasein NN, Vindedal GF, Eilert-Olsen M, et al. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (AQP4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108 (43): 17815–20.
17. Thrane AS, Rangroo Thrane V, Nedergaard M. Drowning stars: Reassessing the role of astrocytes in brain edema. *Trends Neurosci*. 2014; 37 (11): 620–8.

18. Stokum JA, Gerzanich V, Sheth KN, et al. Emerging pharmacological treatments for cerebral edema: Evidence from clinical studies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020; 60: 291–309.
19. Stokum JA, Kurland DB, Gerzanich V, et al. Mechanisms of astrocyte-mediated cerebral edema. *Neurochem Res*. 2015; 40 (2): 317–28.
20. Gu Y, Zhou C, Piao Z, et al. Cerebral edema after ischemic stroke: Pathophysiology and underlying mechanisms. *Front Neurosci*. 2022; 16: 988283.
21. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012; 4 (147): 147ra11.
22. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015; 523 (7560): 337–41.
23. Hablitz LM, Nedergaard M. The glymphatic system: A novel component of fundamental neurobiology. *J Neurosci*. 2021; 41 (37): 7698–711.
24. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013; 342 (6156): 373–7.
25. Parpura V, Verkhratsky A. Neuroglia at the crossroads of homeostasis, metabolism and signalling: Evolution of the concept. *ASN Neuro*. 2012; 4 (4): 201–5.
26. Allen NJ, Barres BA. Neuroscience: Glia – more than just brain glue. *Nature*. 2009; 457 (7230): 675–7.
27. Zorec R, Horvat A, Vardjan N, et al. Memory formation shaped by astroglia. *Front Integr Neurosci*. 2015; 9 (56): 1–7.
28. Zhou B, Zuo YX, Jiang RT. Astrocyte morphology: Diversity, plasticity, and role in neurological diseases. *CNS Neurosci Ther*. 2019; 25 (6): 665–73.
29. Risher WC, Andrew RD, Kirov SA. Real-time passive volume responses of astrocytes to acute osmotic and ischemic stress in cortical slices and in vivo revealed by two-photon microscopy. *Glia*. 2009; 57 (2): 207–21.
30. O'Connor ER, Kimelberg HK. Role of calcium in astrocyte volume regulation and in the release of ions and amino acids. *J Neurosci*. 1993; 13 (6): 2638–50.
31. Pangrsic T, Potokar M, Haydon P, et al. Astrocyte swelling leads to membrane unfolding, not membrane insertion. *J Neurochem*. 2006; 99 (2): 514–23.
32. Darby M, Kuzmiski JB, Panenka W, et al. ATP released from astrocytes during swelling activates chloride channels. *J Neurophysiol*. 2003; 89 (4): 1870–7.
33. Thrane AS, Rappold PM, Fujita T, et al. Critical role of aquaporin-4 (AQP4) in astrocytic Ca^{2+} signaling events elicited by cerebral edema. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108 (2): 846–51.
34. Kimelberg HK, Goderie SK, Higman S, et al. Swelling-induced release of glutamate, aspartate, and taurine from astrocyte cultures. *J Neurosci*. 1990; 10 (5): 1583–91.
35. Vardjan N, Horvat A, Anderson JE, et al. Adrenergic activation attenuates astrocyte swelling induced by hypotonicity and neurotrauma. *Glia*. 2016; 64 (6): 1034–49.
36. Conner MT, Conner AC, Bland CE, et al. Rapid aquaporin translocation regulates cellular water flow: Mechanism of hypotonicity-induced subcellular localization of aquaporin 1 water channel. *J Biol Chem*. 2012; 287 (14): 11516–25.
37. Fischer R, Schliess F, Häussinger D. Characterization of the hypo-osmolarity-induced Ca^{2+} response in cultured rat astrocytes. *Glia*. 1997; 20 (1): 51–8.
38. Song Y, Gunnarson E. Potassium dependent regulation of astrocyte water permeability is mediated by cAMP signaling. *PLoS One*. 2012; 7 (4): 1–8.
39. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14 (4): 265–77.
40. Potokar M, Stenovec M, Jorgacevski J, et al. Regulation of AQP4 surface expression via vesicle mobility in astrocytes. *Glia*. 2013; 61 (6): 917–28.
41. Syková E, Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space. *Physiol Rev*. 2008; 88 (4): 1277–340.
42. Vardjan N, Zorec R. Excitable astrocytes: Ca^{2+} - and cAMP-regulated exocytosis. *Neurochem Res*. 2015; 40 (12): 2414–24.
43. Hertz L, Lovatt D, Goldman SA, et al. Adrenoceptors in brain: Cellular gene expression and effects on astrocytic metabolism and $[\text{Ca}^{2+}]_i$. *Neurochem Int*. 2010; 57 (4): 411–20.
44. O'Donnell J, Zeppenfeld D, McConnell E, et al. Norepinephrine: A neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. *Neurochem Res*. 2012; 37 (11): 2496–512.
45. Horvat A, Zorec R, Vardjan N. Adrenergic stimulation of single rat astrocytes results in distinct temporal changes in intracellular Ca^{2+} and cAMP-dependent PKA responses. *Cell Calcium*. 2016; 59 (4): 156–63.

46. Vardjan N, Kreft M, Zorec R. Dynamics of β -adrenergic/cAMP signaling and morphological changes in cultured astrocytes. *Glia*. 2014; 62 (4): 566–79.
47. Gharami K, Das S. Delayed but sustained induction of mitogen-activated protein kinase activity is associated with beta-adrenergic receptor-mediated morphological differentiation of astrocytes. *J Neurochem*. 2004; 88 (1): 12–22.
48. Shao Y, Enkvist MO, McCarthy KD. Glutamate blocks astroglial stellation: Effect of glutamate uptake and volume changes. *Glia*. 1994; 11 (1): 1–10.
49. Selye H. Ischemic necrosis: Prevention by stress. *Science*. 1967; 156 (3779): 1262–3.
50. Globus MY, Busto R, Dietrich WD, et al. Direct evidence for acute and massive norepinephrine release in the hippocampus during transient ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1989; 9 (6): 892–6.
51. Manley GT, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med*. 2000; 6 (2): 159–63.
52. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, et al. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: High-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci*. 1997; 17 (1): 171–80.
53. Lafrenaye AD, Simard JM. Bursting at the seams: Molecular mechanisms mediating astrocyte swelling. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (2): 330.
54. Leis JA, Bekar LK, Walz W. Potassium homeostasis in the ischemic brain. *Glia*. 2005; 50 (4): 407–16.
55. Simard M, Nedergaard M. The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. *Neuroscience*. 2004; 129 (4): 877–96.
56. Bradley SJ, Challiss RA. G protein-coupled receptor signalling in astrocytes in health and disease: A focus on metabotropic glutamate receptors. *Biochem Pharmacol*. 2012; 84 (3): 249–59.
57. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol*. 2001; 65 (1): 1–105.
58. Shi Z, Zhang W, Lu Y, et al. Aquaporin 4-mediated glutamate-induced astrocyte swelling is partially mediated through metabotropic glutamate receptor 5 activation. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11: 116.
59. Tóth MO, Menyhárt Á, Frank R, et al. Tissue acidosis associated with ischemic stroke to guide neuroprotective drug delivery. *Biology (Basel)*. 2020; 9 (12).
60. Staub F, Baethmann A, Peters J, et al. Effects of lactic acidosis on glial cell volume and viability. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990; 10 (6): 866–76.
61. Morishima T, Aoyama M, Iida Y, et al. Lactic acid increases aquaporin 4 expression on the cell membrane of cultured rat astrocytes. *Neurosci Res*. 2008; 61 (1): 18–26.
62. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol*. 2015; 5 (Suppl 1): S96–S103.
63. Norenberg MD, Rao KV, Jayakumar AR. Mechanisms of ammonia-induced astrocyte swelling. *Metab Brain Dis*. 2005; 20 (4): 303–18.
64. Jayakumar AR, Liu M, Moriyama M, et al. Na-K-Cl cotransporter-1 in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling. *J Biol Chem*. 2008; 283 (49): 33874–82.
65. Rama Rao KV, Chen M, Simard JM, et al. Increased aquaporin-4 expression in ammonia-treated cultured astrocytes. *Neuroreport*. 2003; 14 (18): 2379–82.
66. Simard JM, Kent TA, Chen M, et al. Brain oedema in focal ischaemia: Molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*. 2007; 6 (3): 258–68.
67. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 2005 (1): CD000196.
68. Sadana P, Coughlin L, Burke J, et al. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: Possible association with AQP4 modulation. *J Neurol Sci*. 2015; 354 (1–2): 37–45.
69. Sun C, Lin L, Yin L, et al. Acutely inhibiting AQP4 with TGN-020 improves functional outcome by attenuating edema and peri-infarct astrogliosis after cerebral ischemia. *Fron Immunol*. 2022; 13: 870029.
70. NIH National Library of Medicine NCBI. Phase 1 Study to assess AER-271 [citirano 2023 Sep 28]. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03804476?id=NCT03804476&rank=1>
71. Su G, Kintner DB, Sun D. Contribution of Na(+)-K(+)-Cl(-) cotransporter to high-[K(+)](o)- induced swelling and EAA release in astrocytes. *Am J Cell Physiol*. 2002; 282 (5): C1136–46.
72. Su G, Kintner DB, Flagella M, et al. Astrocytes from Na(+)-K(+)-Cl(-) cotransporter-null mice exhibit absence of swelling and decrease in EAA release. *Am J Cell Physiol*. 2002; 282 (5): C1147–60.

Andrej Miljuš^{1*}, Sara Mlakar^{2*}, Sanja Štrbac^{3*}, Alenka Spindler Vesel⁴

Pristopi k zdravljenju nevralgije trojejnega živca

Approaches to the Treatment of Trigeminal Neuralgia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nevralgija trojejnega živca, farmakološko zdravljenje, nefarmakološke metode zdravljenja, kirurško zdravljenje

Nevralgija trojejnega živca je boleče stanje, ki prizadene predvsem ženske, starejše od 40 let. Zanj je značilna nenadna, ostra, enostranska obrazna bolečina, ki jo sprožijo neškodljivi dražljaji. Delimo jo na klasično, sekundarno in idiopatsko, pri čemer je klasična najpogostejša in je posledica pritiska žilne strukture na korenino trojejnega živca. Pri diagnostiki je za izključitev sekundarnih vzrokov ključna uporaba elektrofizioloških testov in slikovnih metod, predvsem MR. Nevralgijo trojejnega živca moramo ločiti od trigeminalne avtonomne cefalgije, postherpetične nevralgije in perzistentne idiopatske obrazne bolečine. Zdravljenje je simptomatsko in sprva farmakološko z eno vrsto zdravila. Če je to neučinkovito, kar je težava pri odpornih, ponavljajočih se oblikah, lahko poskusimo kombinirano zdravljenje, ki mu po potrebi sledijo nefarmakološki pristopi. Sem sodi nevromodulacijsko zdravljenje, npr. transkranijska stimulacija in akupunktura. Z lokalnim vbrižganjem anestetika in kortikosteroidov lahko dosežemo večmesečno olajšanje bolečine, možne pa so tudi ablativne tehnike, kot sta radiokirurgija z gama nožem in mikrovaskularna dekompresija.

ABSTRACT

KEY WORDS: trigeminal neuralgia, pharmacological treatment of trigeminal neuralgia, non-pharmacological treatment of trigeminal neuralgia

Neuralgia of the trigeminal nerve is a painful condition affecting mainly women over 40, characterised by sudden, sharp, unilateral facial pain triggered by innocuous stimuli. It is divided into classic, secondary, and idiopathic, classic being the most common and resulting from the neurovascular compression of the trigeminal nerve root. In the diagnosis, the use of electrophysiological tests and imaging methods, especially MRI, is essential to exclude secondary causes. Trigeminal neuralgia must be distinguished from trigeminal autonomic cephalgia, postherpetic neuralgia, and persistent idiopathic facial

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorstva.

¹ Andrej Miljuš, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; miljusandrej88@gmail.com

² Sara Mlakar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Sanja Štrbac, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Alenka Spindler Vesel, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

pain. Treatment is symptomatic and initially pharmacological in the form of monotherapy; if this is ineffective, which is a problem in resistant, recurrent forms, combination therapy may be used, followed by non-pharmacological approaches if necessary. These include neuromodulation therapies such as transcranial stimulation, and acupuncture. Local injections of anaesthetic and corticosteroids can achieve pain relief for months, and ablative techniques such as gamma knife radiosurgery or microvascular decompression are also possible.

UVOD

Trovejni živec je peti in največji možganski živec in je odgovoren za zaznavanje senzoričnih dražljajev s področja obraza in glave. Deli se na tri veje: oftalmično, za področje očesa (V1), maksilarno, za zgornjo čeljust (V2), in mandibularno, za spodnjo čeljust (V3) (1, 2).

Nevralgija trovejnega živca (NTŽ) je najpogostejši vzrok obrazne bolečine (3). Za NTŽ so značilni nenadni, kratki napadi hude obrazne bolečine v eni ali več vejah, kar zmanjša kakovost življenja. Napadi se pojavljajo spontano ali kot odziv na določen dražljaj. Ta dražljaj je po navadi nenevaren in neškodljiv (umivanje, mrzla voda, mraz, britje, dotik ali celo veter) (1).

Klinično se lahko NTŽ kaže z otrdelim vratom, kar skupaj z avtonomnimi znaki še dodatno podaljša trajanje bolečine in čas zdravljenja (1).

EPIDEMIOLOGIJA

NTŽ se pojavlja redko, z incidenco 0,03–0,3 % (3). Že v prvih raziskavah so ugotavljali nekoliko večjo incidenco pri ženskah (4, 5). V novejših raziskavah so potrdili, da je bolezen skoraj dvakrat pogostejša pri ženskah kot pri moških, v preglednih člankih pa je bilo razmerje med obolelimi ženskami in moškimi 3:1 (2).

NTŽ se redko pojavi pri mlajših od 40 let, vendar lahko prizadene tudi otroke. Opisani so celo primeri bolnikov, starih eno leto. V 90 % primerov se simptomi začnejo pojavljati po 40. letu. Incidenca pojavljanja NTŽ postopoma narašča s starostjo,

od 17,5/100.000 ljudi na leto v starosti 60–69 let na 25,6/100.000 ljudi na leto po 70. letu starosti (2).

Trenutno ni dokazov o vplivu rasnih ali geografskih dejavnikov na incidenco NTŽ, domnevamo pa, da so nekatere populacije bolnikov izpostavljene večjemu tveganju za razvoj NTŽ. Znano je, da je pojavnost NTŽ pri bolnikih z multiplo sklerozo (MS) večja kot v splošni populaciji – več kot 2 % bolnikov z NTŽ ima pridruženo MS (6–9). NTŽ se lahko pojavi pred MS, vendar za večino primerov velja, da MS povzroči NTŽ (10, 11). V obeh primerih se klinična slika razlikuje od klasične NTŽ in večina bolnikov opisuje napade bolečine obojestransko (12).

Družinski primeri NTŽ so zelo redki (1–2 % vseh primerov), vendar se o njih pogosto poroča v različnih raziskavah. V raziskavi Katusica in sod. je imelo 5,3 % bolnikov v družinski anamnezi NTŽ. Predvidevali so, da se NTŽ deduje avtosomno dominantno. Pri družinskih primerih lahko NTŽ nastopi bolj zgodaj in je povezana z nevralgijo glosofaringealnega živca in nevropatijo Charcot-Marie-Tooth (2).

ETIOPATOGENEZA

Za NTŽ je značilna ostra, močna, površinska, ponavljajoča se, enostranska, kratkotrajna bolečina, podobna električnemu sunku, ki se nenadoma pojavi in preneha (13–16). Prisotno je lahko nehoteno krčenje obraznih mišic. Bolečina je omejena na področje oživčenja ene ali več vej trovejnega živca. Običajno jo sprožijo neškodljivi draž-

ljaji. Nastane lahko brez očitnega vzroka (idiopatska) ali pa je posledica druge znane motnje. Sočasno je lahko prisotna stalna bolečina zmerne jakosti v področju oživčenja prizadetih vej trojejnega živca (16).

Po klasifikaciji glavobolov Mednarodnega združenja za glavobole (International Headache Society) NTŽ delimo glede na vzrok v tri kategorije: klasična, sekundarna in idiopatska NTŽ (16).

Klasična nevralgija trojejnega živca

Klasična NTŽ je najpogostejša in nastane zaradi nevrovaskularnega pritiska. Za postavitev diagnoze morajo biti dokazane morfološke spremembe na živcu. Običajno mesto, kjer žila pritiska na trojejni živec, je mesto vstopa trojejnega živca v lobanjo (1, 16). Na koren trojejnega živca v zadnji lobanjski kotanji najpogosteje pritiska zgornja arterija malih možganov (angl. *superior cerebellar artery*, SCA). Redkeje sta vzrok sprednja spodnja arterija malih možganov (angl. *anterior inferior cerebellar artery*, AICA) ali bazilarna arterija (3). Trojejni živec lahko stisnejo tudi vene, zlasti zgornje petrozne in prečne pontine vene (3). Včasih so vzrok tumorji, žilne anevrizme, skleroza, fibroza, staranje, zarastline po operaciji ipd. (1, 2). Nastanejo atrofične spremembe, ki vključujejo demielinizacijo, izgubo živčnih celic, spremembe v drobnih žilah in druge morfološke spremembe. Izguba zaščitne mielinske plasti okrog živca lahko povzroči njegovo neredno in prekomerno delovanje. Že ob najmanjšem dražljaju katere koli površine, ki jo živec oživčuje, začne ta pošiljati močne bolečinske signale do osrednjega živčevja. Zaradi poškodbe živca pa se včasih prenos bolečinskih signalov ne prekine niti po koncu draženja (3).

Klasična NTŽ se običajno pojavi v področju oživčenja maksilarne ali mandibularne veje trojejnega živca, redko obojestransko. Predhodno lahko nastopi obdobje neznačilne stalne bolečine, ki se imenuje pred-

trigeminalna nevralgija. Med napadi bolečine je večina bolnikov brez izraženih simptomov. Pri podobliki klasične NTŽ je na prizadetem območju prisotna neprekinjena, dolgotrajna bolečina (5, 17, 18).

Sekundarna nevralgija trojejnega živca

Sekundarna NTŽ je posledica druge osnovne bolezni. Pri pomembnem deležu teh bolnikov najdemo pri kliničnem pregledu senzorične spremembe. Za postavitev diagnoze sekundarne NTŽ mora biti dokazana osnovna bolezen, ki lahko povzroči in pojasni klinično sliko. Vzroki so lahko tumor v cerebelopontinem kotu, arteriovenska malformacija in MS. Pri 2–5 % pacientov z MS plak ali plaki v ponsu ali ob korenu trojejnega živca povzročijo NTŽ, lahko tudi obojestransko. Redkejši vzroki so še deformacija lobanjske kosti, bolezni vezivnega tkiva, arteriovenska fistula itd. (5, 17, 18).

Idiopatska nevralgija trojejnega živca

Pri idiopatski NTŽ z elektrofiziološkimi testi in/ali MR ne najdemo pomembnih nepravilnosti. Slikovna diagnostika pogosto pokaže stik med žilo in trojevnim živcem in/ali živčno korenino tudi pri sicer zdravih osebah. Kadar je tak stik prisoten hkrati z NTŽ, vendar brez morfoloških sprememb v živčni korenini, velja, da je NTŽ idiopatska (5, 17, 18).

Bolečina je omejena na področje oživčenja samo ene veje trojejnega živca. Najpogostejše je prizadeta mandibularna, nato maksilarna, najmanj pogosto pa oftalmična veja. NTŽ je lahko spontana, pogosto pa ima jasne sprožilce, kot so dotik občutljivega oz. sprožilnega mesta, umivanje zob ali obraza, česanje, britje, govorjenje, žvečenje, uživanje vroče ali hladne hrane ali tekočine ter hladen veter. Ti sprožilci predstavljajo fiziološko sicer neškodljiv dražljaj. Dve tretjini bolnikov imata samo eno sprožilno točko ali dražljaj, pri večini pa se bolečina

pojavi tako spontano kot zaradi draženja. Med napadom bolečina traja od nekaj sekund do dveh minut, po napadu pa sledi dlje časa trajajoča bolečina. Na dan je lahko napadov le nekaj, v hujših primerih pa se lahko ponavljajo nizi napadov, ki trajajo od nekaj minut do nekaj ur. Pogostost, trajanje in jakost napadov se lahko sčasoma poslabšajo (3, 13–16).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Poleg NTŽ obstajajo še tri glavne vrste bolečine glave ali obraza, ki ne izvirajo iz zob. Te so trigeminalna avtonomna cefalgija, postherpetična nevralgija in perzistentna idiopatska obrazna bolečina (3).

Avtonomna cefalgija trojejnega živca

Avtonomna cefalgija trojejnega živca je skupina motenj, ki povzročijo bolečino v področju oživčenja trojejnega živca. Najpogostejši je glavobol v skupkih (rafalnih), redkejši pa so paroksizmalna hemikranija, kratkotrajni enostranski nevralgični napadi glavobola s pordelo veznico in solzenjem (angl. *short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*, SUNCT), kratkotrajni enostranski nevralgični napadi glavobola z avtonomnimi znaki (angl. *short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic features*, SUNA) in drugi. Diagnozo postavimo z anamnezo in izključitvijo drugih stanj (3).

Glavobol v skupkih se kaže kot huda enostranska bolečina in vedno zajame področje okoli oči na isti strani glave. Nezdravljen napad bolečine traja od 15 minut do nekaj ur. Ob tem so prisotni simptomi aktivacije avtonomnega živčevja, kot so solzenje, rdečica obraza, izcedek iz nosu, povešanje veke in znojenje obraza. Napadi po navadi sledijo cirkadianemu vzorcu. Pogosto se pojavijo ob istem času dneva, večkrat ponoči. Največkrat obolevajo posamezniki, stari med 20 in 40 let. Za glavobol v skup-

kih (rafalnih) je značilna periodičnost. Pojavlja se v obdobjih, ki lahko trajajo tedne ali mesece in jim sledijo obdobja začasnega izboljšanja, ko se glavobol več mesecev ne pojavi (12).

Postherpetična nevralgija trojejnega živca

Postherpetična NTŽ je enostranska obrazna bolečina, ki je stalno prisotna ali se ponavlja vsaj tri mesece v področju oživčenja ene ali več vej trojejnega živca. Herpes zoster tu povzroča različne senzorične spremembe. Po njegovem akutnem zagonu se postherpetična NTŽ pogosteje pojavi pri starejših. Oftalmična veja trojejnega živca je prizadeta najpogosteje, lahko pa sta prizadeti tudi maksilarna in mandibularna veja. Bolečina je pekoča in srbeča. Srbečica je včasih zelo izrazita in moteča. Pogosto je v področju oživčenja ene ali več vej trojejnega živca prisoten izpad senzorike in alodinija. Lahko pa je izpad senzorike majhen in je v ospredju povečan odziv na toplotne dražljaje (5, 17, 18).

Kronična nepojasnjena obrazna bolečina

Kronična nepojasnjena obrazna bolečina je vztrajna bolečina na obrazu in/ali v ustih, z različno klinično sliko. Ponavlja se vsak dan, več kot dve uri dnevno, več kot tri mesece, brez kliničnega nevrološkega izpada. Bolečina je slabo omejena in topa ter ne sledi poteku perifernega živca. Lahko ima huda poslabšanja, ki jih sproži stres. Razširi se lahko na širše področje glave in obraza. Pogosteje obolevajo ženske (5, 17, 18).

Obrazna bolečina prav tako lahko nastane zaradi mišične bolečine v predelu glave, ki se prenaša na dele obraza in glave, oživčene z obraznimi živci. Mišična bolečina v predelu glave je lahko idiopatska ali pa nastane zaradi okvare čeljustnega sklepa, škrtanja z zobmi med spanjem, vaskulitisov in ognjokov. Mišično bolečino v predelu glave pogosto zamešamo z obrazno bolečino (3).

ZDRAVLJENJE

Farmakološko zdravljenje

Začetno zdravljenje NTŽ je skoraj vedno farmakološko z enim zdravilom. Kadar je to zdravljenje slabo učinkovito, poskusimo s kombiniranim zdravljenjem z različnimi zdravili. Pri bolnikih, ki se ne odzivajo na farmakološko zdravljenje, ali ob pojavu hudih neželenih učinkov zdravil lahko uporabimo nefarmakološke metode, kot so akupunktura ali invazivnejši pristopi, npr. blokada živcev ali operativno zdravljenje (19).

Karbamazepin in okskarbazepin

Učinkovine za zdravljenje in preprečevanje krčev, kot sta karbamazepin in okskarbazepin, so priporočena zdravila prvega izbora za obvladovanje bolečine pri bolnikih z NTŽ. Medsebojno ju lahko zamenjamo ali ju kombiniramo s pregabalinom, gabapentinom ali topiramatom in/ali baklofenom (19).

Karbamazepin hitro in učinkovito zmanjša bolečino v 70 % primerov, čeprav se pri dolgotrajnem zdravljenju stopnja uspešnosti zmanjša do 50 % (3). Karbamazepin zavre napetostno odvisne natrijeve kanalčke, kar onemogoči proženje akcijskih potencialov, zmanjša sinaptični prenos in uravnovesi membranske potenciale v pretirano vzdražnih živčnih celicah, kar zmanjša ektopično aktivnost (19).

Okskarbazepin ima manj neželenih učinkov kot karbamazepin in se pogosto uporablja namesto njega. Najpogostejše se kot neželena učinka pojavljata izpuščaj in hiponatriemija (19, 20).

Farmakološki nadomestki karbamazepina

V primeru neuspešnega zdravljenja ali škodljivosti karbamazepina oz. okskarbazepina lahko samostojno ali v kombinaciji uporabimo druge učinkovine za preprečevanje krčev, baklofen in strup botulin tipa A (19).

Uporabljamo tudi gabapentinoide (gabapentin in pregabalin), ki izboljšanje bolečine

dosežejo s tarčnim delovanjem na pomožno podenoto $\alpha 2\delta$ napetostno odvisnih natrijevih kanalčkov. Drugi možni mehanizmi protibolečinskega delovanja so povezani z interakcijo gabapentinoidev z beljakovinami $\alpha 2\delta$. Povečano izražanje beljakovin $\alpha 2\delta$ morda lahko napove boljši odziv na ta zdravila (19).

Tudi lamotrigin in fenitoin zavirata napetostno odvisne natrijeve kanalčke. Fenitoin je bil prvo zdravilo, ki so ga uporabili za zdravljenje NTŽ leta 1942. V Sloveniji se za zdravljenje NTŽ ne uporablja več (19). V primerjavi s karbamazepinom ima trikrat večjo afiniteto za depolarizirane kanalčke, vendar se nanje veže petkrat počasneje kot karbamazepin (19). Za razliko od fenitoina lamotrigin ni priporočljiv za zdravljenje akutnih poslabšanj NTŽ, saj je treba njegove odmerke stopnjevati počasi, sicer se lahko pojavi izpuščaj. Sočasna uporaba fenitoina oz. lamotrigina in karbamazepina lahko povzroči součinkovanje: fenitoin klinično pomembno zniža plazemsko koncentracijo karbamazepina, karbamazepin pa pospeši presnovo lamotrigina (19).

Baklofen podobno kot karbamazepin in fenitoin zavira vzdražni prenos in pospeši segmentno zaviranje v jedru trojevnega živca. Pri zdravljenju NTŽ se baklofen redko uporablja. Učinkovit je tako samostojno kot v kombinaciji s karbamazepinom. V 25–75 % se pojavijo neželeni učinki baklofena, kot so mišična šibkost, slabost, somnolenca in parestezije (19).

Lokalna uporaba botulina tipa A je varna, z minimalnimi stranskimi učinki, in učinkovita pri zdravljenju NTŽ, saj ob vbrižganju v prožilne točke hitro olajša bolečino (3, 21, 22). Priporoča se ga kot dodatno zdravljenje za posameznike, pri katerih peroralno zdravljenje ni bilo uspešno ali ko interventno zdravljenje (npr. periferna ablacija živcev, mikrovaskularna dekompresija) ni primerno. Botulin tipa A zavira sproščanje različnih živčnih prenašalcev, vpletenih

v uravnavanje bolečine (3). Lokalna uporaba kapsaicina glede na klinične raziskave prav tako zmanjša bolečino (23–25).

Dodatni farmakološki vidiki

Trenutno je v razvoju okskarbazepin s podaljšanim sproščanjem (eslikarbazepin) in nov selektivni zaviralec kanalčka Nav1.7 (viktoretin). Pri zdravljenju NTŽ so verjetno pomembni antagonisti peptida, povezanega z genom za kalcitonin (angl. *calcitonine gene-related peptide*, CGRP). CGRP ima namreč vlogo pri aferentni senzibilizaciji trojejnega živca, zaviranje receptorjev za CGRP pa verjetno deluje protibolečinsko (19, 26).

Nefarmakološko zdravljenje

Nefarmakološko zdravljenje obrazne bolečine zajema štiri različne pristope, to so (27):

- transkranijska stimulacija,
- akupunktura,
- blokada v predel izstopišča trojejnega živca in
- invazivni pristop.

Transkranijska stimulacija

Pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje z zdravili neuspešno ali kontraindicirano, obstaja možnost zdravljenja z nevromodulacijo. Nevromodulacijo lahko definiramo kot poseg, ki ojača oz. zavira prevajanje signalov med živčnimi celicami, hkrati pa sama po sebi ni neposredni del tega živčnega prevajanja (28). Metoda neinvazivne nevromodulacije je transkranijska stimulacija, ki zajema električno enosmerno stimulacijo (angl. *transcranial direct current stimulation*, tDCS) ali magnetno transkranijsko stimulacijo. tDCS je obetavna metoda z malo stranskimi učinki (29). Za tDCS se uporabljata dve elektrodi, pritrjeni na lasišče na standardnih mestih, po katerih teče nizek neposredni tok (30). Glede na trenutno literaturo tDCS stimulira spontano proženje živčnih celic, tako da polarizira mirovni membranski potencial in uravnava sinaptično aktivnost preko receptorjev

za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid*, GABA) ali receptorjev za N-metil-D-aspartat (NMDA) (31, 32). Pogosti stranski učinki, ki so večinoma blagi, so mravljinčenje pod elektrodami, srbečica in glavobol (33).

Akupunktura

Druga vrsta neinvazivne nevromodulacije je že več tisočletij poznana akupunktura (34–36). Akupunktura je metoda tradicionalne kitajske medicine, pri kateri se s tankimi iglami zbode točno določene točke na meridijanih človeškega telesa. Blagodejni učinek akupunkture je najverjetneje posledica zaviranja prevajanja bolečinskega dražljaja iz periferije v osrednje živčevje s spodbujanjem različnih aferentnih živčnih vlaken (37). Dokazano tudi spodbuja sproščanje zaviralcev bolečine, kot so npr. endorfini (38). Akupunktura bistveno izboljša potek bolezni in delovanje farmakološkega zdravljenja. Običajno je za zmanjšanje bolečine potrebnih vsaj deset ciklov akupunkturne stimulacije. Učinek lahko okrepiamo z uporabo elektroakupunkture, kjer z akupunkturnimi iglami dodatno stimuliramo prizadeti predel.

Blokada v predel izstopišča trojejnega živca

Blokada v predel izstopišča trojejnega živca z mešanico lokalnega anestetika in kortikosteroida lahko zadostuje za večmesečno stanje brez bolečin. S pomočjo nevrostimulatorja lahko natančno lokaliziramo živec (27, 39, 40).

Invazivni pristop

Ko poskusi zdravljenja z različnimi zdravili in kombinacije le-teh niso dovolj učinkovite in bolečine ne moremo obvladati, uporabimo invazivni pristop.

Perkutani pristop

Z ablativnimi tehnikami delujemo na ganglij trojejnega živca (Gasserjev oz. semilunarni

ganglij) (41, 42). Običajno se uporabljajo tri vrste ablativnih tehnik: kemična (rizotomija z glicerolom), mehanična (balonska kompresija) in toplotna (radiofrekvenčna termokoagulacija). S temi pristopi selektivno uničimo bolečinska vlakna A δ in nemielinizirana vlakna C, ohranimo pa vlakna A α in A β , ki prevajajo občutek za dotik (39). S temi tehnikami močno zmanjšamo bolečino in napade NTŽ, vendar učinek sčasoma pojenja. Poseg lahko po potrebi ponovimo. Razvijejo se lahko neželeni učinki, kot so anestezija dolorosa, slabša moč v obraznih in žvekalnih mišicah ter vnetje roženice (keratitis).

Radiokirurški pristop z gama nožem

Ena od možnosti je minimalno invazivna, stereotaktična radiokirurška prekinitev proksimalnega dela trovejnega živca z gama nožem (43, 44). Možna je tudi kirurška prekinitev povezave med Gasserjevim ganglijem in talamusom (27, 40). S to metodo lahko zelo natančno ciljamo na sam trojevni živec ali na njegov ganglij, s čimer zmanjšamo neželene učinke. Izid je propad aksona, uničenje ionskih kanalčkov in elektrofiziološki blok prevajanja bolečinskih signalov. Odsotnost bolečine po enem letu navaja 69–85 % bolnikov, po petih letih 38–52 % bolnikov in po desetih letih še vedno 30–45 % bolnikov (42, 45). Olajšanje bolečine po tem posegu nastopi z zamikom običajno 15–78 dni, lahko tudi 6 mesecev. Kot pri perkutanih metodah je ponovni poseg sicer možen, a je v tem primeru povezan z velikim tveganjem za nastanek zapletov (46).

Mikrovaskularna dekompresija

Mikrovaskularna dekompresija je zdravljenje izbora v primeru, ko je vzrok za NTŽ s slikovno diagnostiko dokazan pritisk žile na trojevni živec (40, 47). Značilna klinična slika TNŽ nastane zaradi pritiska arterije, medtem ko pritisk vene povzroča neznačilno bolečino. Možen je klasični, odprti pristop z uporabo mikroskopa ali minimalno invazivni endoskopski pristop. Pri tej metodi je manj neželenih učinkov in zapletov kot pri perkutani metodi ali pri zdravljenju z gama nožem. Lahko se pojavijo neobčutljivi predeli na obrazu, dizestezijske, okvare obraznega živca, manjše okvare sluha ali vrtoglavica. Zelo redek, a resen zaplet je iztekanje možgansko-hrbtenjačne tekočine ali okužba osrednjega živčevja. Ta metoda zagotavlja dolgoročno izboljšanje bolečine (tudi do pet let). Z endoskopskim pristopom je uspeh še boljši, z manj zapleti (40, 47–50).

ZAKLJUČEK

NTŽ je precej pogosta bolečinska motnja, ki se obravnava v ambulantni za zdravljenje bolečine. Z MR izključimo sekundarne vzroke za NTŽ. Zdravljenje je simptomatsko. Najprej se odločimo za farmakološko zdravljenje z enim samim zdravilom, ki je v večini primerov učinkovito. Včasih je bolečina zelo odporna na farmakološko zdravljenje in se pogosto ponavlja. Takrat se lahko odločimo za zdravljenje s kombinacijo več zdravil. Sočasno lahko uporabljamo nevromodulatorne metode. Če s tem zdravljenjem nismo uspešni, lahko poskusimo z blokadami ali drugimi invazivnimi pristopi.

LITERATURA

1. Obermann M. Recent advances in understanding/managing trigeminal neuralgia. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-505.
2. Araya EI, Claudino RF, Piovesan EJ, et al. Trigeminal neuralgia: Basic and clinical aspects. *Curr Neuroparmacol*. 2020; 18 (1): 109–19.
3. Gerwin R. Chronic facial pain: Trigeminal neuralgia, persistent idiopathic facial pain, and myofascial pain syndrome – An evidence-based narrative review and etiological hypothesis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (19): 7012.
4. Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, et al. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945–1984. *Ann Neurol*. 1990; 27 (1): 89–95.
5. Rozen TD. Trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia. *Neurol Clin*. 2004; 22 (1): 185–206.
6. Laakso SM, Hekali O, Kurdo G, et al. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: Prevalence and association with demyelination. *Acta Neurol Scand*. 2020; 142 (2): 139–44.
7. Ferraro D, Annovazzi P, Moccia M, et al. Characteristics and treatment of multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia: An Italian multi-centre study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 37: 101461.
8. Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: From the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain*. 2019; 20 (1): 20.
9. Bozhenko M, Bozhenko N, Nehrych T. Features of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2019; 405: 286–7.
10. Jensen TS, Rasmussen P, Reske-Nielsen E. Association of trigeminal neuralgia with multiple sclerosis: Clinical and pathological features. *Acta Neurol Scand*. 1982; 65 (3): 182–9.
11. Solaro C, Brichetto G, Amato MP, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: A multicenter cross-sectional study. *Neurology*. 2004; 63 (5): 919–21.
12. Antony AB, Mazzola AJ, Dhaliwal GS, et al. Neurostimulation for the treatment of chronic head and facial pain: A literature review. *Pain physician*. 2019; 22 (5): 447–77.
13. Bennetto L, Patel NK, Fuller G. Trigeminal neuralgia and its management. *BMJ*. 2007; 334 (7586): 201–5.
14. van Kleef M, van Genderen WE, Narouze S, et al. 1. Trigeminal neuralgia. *Pain Pract*. 2009; 9 (4): 252–9.
15. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ*. 2015; 350: h1238.
16. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38 (1): 1–211.
17. Jones MR, Urits I, Ehrhardt KP, et al. A comprehensive review of trigeminal neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2019; 23 (10): 74.
18. Spina A, Mortini P, Alemanno F, et al. Trigeminal neuralgia: Toward a multimodal approach. *World Neurosurg*. 2017; 103: 220–30.
19. Gambeta E, Chichorro JG, Zamponi GW. Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Mol Pain*. 2020; 16: 1744806920901890.
20. Jung GH, You SJ. Evaluation of hematologic profile may be needed for patients treated with oxcarbazepine. *Korean J Pediatr*. 2019; 62 (8): 312–6.
21. Kowacs PA, Utiumi MAT, Nascimento FA, et al. OnabotulinumtoxinA for trigeminal neuralgia: A review of the available data. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015; 73 (10): 877–84.
22. Hu Y, Guan X, Fan L, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: A systematic review. *J Headache Pain*. 2013; 14 (1): 72.
23. Fusco BM, Alessandri M. Analgesic effect of capsaicin in idiopathic trigeminal neuralgia. *Anesth Analg*. 1992; 74 (3): 375–7.
24. Epstein JB, Marcoe JH. Topical application of capsaicin for treatment of oral neuropathic pain and trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994; 77 (2): 135–40.
25. Wagner T, Poole C, Roth-Daniek A. The capsaicin 8% patch for neuropathic pain in clinical practice: A retrospective analysis. *Pain Med*. 2013; 14 (8): 1202–11.
26. Zakrzewska JM, Palmer J, Morisset V, et al. Safety and efficacy of a Nav1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: A double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16 (4): 291–300.
27. Simon RP, Aminoff MJ, Greenberg DA. eds. *Clinical Neurology*, 10e. New York Ctiy: McGraw Hill; 2017.

28. Galhardoni R, Correia GS, Araujo H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: A review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015; 96 (4): S156–72.
29. Liu S, Sheng J, Li B, et al. Recent advances in non-invasive brain stimulation for major depressive disorder. *Front Hum Neurosci.* 2017; 11: 526.
30. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A practical guide to the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimul.* 2012; 5 (3): 287–96.
31. Elder GJ, Taylor JP. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: Treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? *Alzheimers Res Ther.* 2014; 6 (9): 74.
32. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimul.* 2012; 5 (3): 175–95.
33. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14 (8): 1133–45.
34. Alecrim-Andrade J, Maciel-Júnior JA, Carnè X, et al. Acupuncture in migraine prevention: A randomized sham controlled study with 6-months posttreatment follow-up. *Clin J Pain.* 2008; 24 (2): 98–105.
35. Baischer W. Acupuncture in migraine: Long-term outcome and predicting factors. *Headache.* 1995; 35 (8): 472–4.
36. Linde K, Streng A, Jürgens S, et al. Acupuncture for patients with migraine: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 293 (17): 2118–25.
37. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol.* 2008; 85 (4): 355–75.
38. Griggs C, Jensen J. Effectiveness of acupuncture for migraine: Critical literature review. *J Adv Nurs.* 2006; 54 (4): 491–501.
39. Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. *Neurosciences (Riyadh).* 2015; 20 (2): 107–14.
40. Bick SKB, Eskandar EN. Surgical treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Clin N Am.* 2017; 28 (3): 429–38.
41. Missios S, Mohammadi AM, Barnett GH. Percutaneous treatments for trigeminal neuralgia. *Neurosurg Clin N Am.* 2014; 25 (4): 751–62.
42. Park SH, Chang JW. Gamma knife radiosurgery on the trigeminal root entry zone for idiopathic trigeminal neuralgia: Results and a review of the literature. *Yonsei Med J.* 2020; 61 (2): 111–9.
43. Niranjana A, Lunsford LD. Radiosurgery for the management of refractory trigeminal neuralgia. *Neurol India.* 2016; 64 (4): 624–9.
44. Bina RW, Palsma RS, Weinand ME, et al. Peripheral nerve stimulation for refractory trigeminal pain: Recent single-institution case series with long-term follow-up and review of the literature. *Neuromodulation.* 2020; 23 (6): 796–804.
45. Tuleasca C, Régis J, Sahgal A, et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: A systematic review. *J Neurosurg.* 2018; 130 (3): 733–57.
46. Omar NB, Amburgy JW, Self DM, et al. Repeat gamma knife stereotactic radiosurgery in the treatment of trigeminal neuralgia: A single-center experience and focused review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2019; 70: 102–7.
47. Li Y, Yang L, Ni J, et al. Microvascular decompression and radiofrequency for the treatment of trigeminal neuralgia: A meta-analysis. *J Pain Res.* 2019; 12: 1937–45.
48. Wang X, Wang H, Chen S, et al. The long-term clinical outcomes of microvascular decompression for treatment of trigeminal neuralgia compressed by the vertebra-basilar artery: A case series review. *BMC Neurol.* 2019; 19 (1): 217.
49. Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 1967; 26 (1): 159–62.
50. Li Y, Mao F, Cheng F, et al. A meta-analysis of endoscopic microvascular decompression versus microscopic microvascular decompression for the treatment for cranial nerve syndrome caused by vascular compression. *World Neurosurg.* 2019; 126: 647–55.

Tjaša Kitanovski¹, Žiga Snoj²

Radiološka anatomija kolena

Radiological Knee Anatomy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: anatomija, radiologija, koleno, MR, RTG

Radiološka diagnostika je temelj diagnostičnega procesa obravnave bolnikov. Zdravniki se ob svojem delu vedno bolj zanašajo na izvide slikovnih preiskav, z vsakoletnim porastom teh za več kot 10 %. V učnih načrtih po svetu medicinske fakultete postopoma nameenjajo več učnega časa učenju radiologije in radiološke anatomije, potrebne za pravilno interpretacijo slikovnih preiskav, da bi prihodnje generacije zdravnikov bolje pripravile na delo v klinični praksi. V prispevku obravnavamo radiološko anatomijo kolena, vidno na RTG in MR, saj je bolečina v kolenu eden najpogostejših vzrokov obiska zdravnika. Poznavanje normalne radiološke anatomije olajša prepoznavo patoloških stanj ter pripomore k hitrejši obravnavi in pravilnemu zdravljenju bolnikov z bolečinami v kolenu.

ABSTRACT

KEY WORDS: anatomy, radiology, knee, MRI, X-ray

Radiologic imaging is becoming the cornerstone of diagnostic processes in modern-day patient care. Physicians are becoming increasingly reliant on the findings of imaging examinations, ordering approximately 10% more scans each year. Worldwide, medical school curricula are gradually allocating more time to learning radiology and radiological anatomy, necessary for the accurate interpretation of imaging examinations, to better prepare future generations of doctors for clinical practice. One of the most common patient complaints in medical practice is knee pain, which is why this article focuses on the radiological anatomy of the knee, visible in X-ray and MRI examinations. Understanding the normal radiological anatomy facilitates the identification of pathological conditions and contributes to the management and proper treatment of patients experiencing knee pain.

¹ Tjaša Kitanovski, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; tjasa.kitanovski@gmail.com

² Doc. dr. Žiga Snoj, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Slikovna diagnostika je temelj diagnostičnega procesa obravnave bolnikov. Zdravniki se ob svojem delu vedno bolj zanašajo na izvide slikovnih preiskav, kar se posledično kaže v porastu števila naročenih preiskav; po podatkih v Veliki Britaniji zdravniki vsako leto v primerjavi s prejšnjim naročijo kar 10 % slikovnih preiskav več (1). Z digitalizacijo v zdravstvu so postale slikovne preiskave dostopne vsem lečečim zdravnikom bolnika. Zdravniki po urgentnih centrih vsakodnevno pregledujejo radiološke slike in na podlagi njihove interpretacije sprejemajo odločitve o obravnavi bolnikov. Kirurgi med predoperativno pripravo interpretirajo slike za pregled anatomije in bolezenskega stanja bolnika ali pa z njihovo pomočjo načrtujejo mesto vstavitve kirurških materialov. Spet drugi specialisti radiološke slike pregledujejo zaradi lažjega razumevanja razširjenosti bolnikove bolezni (2).

Kljub splošni uporabi radiologije v medicini študentje s tem področjem med študijem le redko prihajajo v stik. Raziskave kažejo, da evropske medicinske fakultete radiologiji v učnem načrtu namenjajo povprečno le 18 ur. To bodoče zdravnike slabo pripravi na delo v kliničnem okolju, zato medicinske fakultete po svetu radiologijo vse pogostejše vključujejo v svoje učne programe in si prizadevajo povečati pomembnost predmeta v svojih učnih načrtih; najpogostejše jo združujejo z učnim procesom pri predmetu anatomije. Zdravniki se v klinični praksi najpogostejše srečujejo z anatomijo prav preko slikovne diagnostike, zato je smiselno, da bi anatomijo poleg klasičnega spoznavanja z anatomskega preparati obogatili tudi z radiološkimi slikami (1–3).

V prispevku obravnavamo radiološko anatomijo kolena. Koleno je eno izmed najbolj obremenjenih sklepov v telesu, podvrženo pogostim poškodbam in degenerativnim procesom, bolečina v kolenu pa

je eden najpogostejših vzrokov za obisk zdravnika. Zaradi pestrosti diferencialnih diagnoz zdravniki pogosto posegajo po slikovnih preiskavah za boljše razumevanje in lažjo opredelitev bolnikovih težav. Poznavanje normalne radiološke anatomije kolenskega sklepa tako olajša prepoznavo patoloških stanj, pripomore k njihovi obravnavi in pravilnemu zdravljenju (4).

RADIOLOŠKE PREISKAVE KOLENA

RTG je pogosto prva slikovna preiskava pri bolniku z bolečino v kolenu, saj omogoča hiter in cenovno ugoden pregled sklepa. Preiskava prikaže poškodbe kostnine, osteohondralne lezije, kostne spremembe, ožene sklepane špranje, kostno uravnanost in radiopacne tujke. Deloma lahko z RTG ocenimo tudi prisotnost izliva v kolenskem sklepu in patološke spremembe v okolnih mehkih tkivih, je pa občutljivost preiskave pri tem omejena (5).

RTG kolena izvajamo v različnih projekcijah, najpogostejši izmed njih sta anteroposteriorna (AP) in lateralna projekcija. AP-projekcija je standardni pogled za oceno kolenskega sklepa in okolnih struktur. Uporablja se predvsem za oceno goleničnega platoja in tibiofemoralne poravnave. Lateralna projekcija omogoča stranski pogled na kolenski sklep in pogačico. Uporablja se predvsem za oceno izliva v kolenskem sklepu in oceno položaja pogačice ter patelarnega ligamenta. Ostale projekcije se uporabljajo redkeje (kot npr. aksialna projekcija za pregled patelofemoralnega sklepa) (5, 6).

UZ je široko dostopna, neinvazivna in cenovno ugodna preiskava, ki jo pri pregledu kolena uporabljamo predvsem za pregled povrhnjih struktur in oceno sklepnega izliva. Z dinamično UZ-metodo lahko ocenjujemo delovanje ligamentov med gibanjem, prepoznamo poškodbe mišic in tetiv ter burzitis. Omogoča tudi natančnejše usmerjanje intervencijskih tehnik, kot so punkcije ali vbrizgavanje zdravil v sklep.

Meniska in križni vezi si z UZ težje prikažemo, natančneje jih lahko ocenjujemo z MR (7).

MR kolena je visokoločljivostna slikovna preiskava kolena, pomembna predvsem za pregled mehko tkivnih struktur v sklepu. Ima visoko negativno napovedno vrednost, zato je zelo zanesljiva za izključevanje bolezenskih sprememb kolena (8). MR je najpogosteje izbrana za oceno ligamentov, meniskov, ekstenzornega aparata, sklepne hrustanca, sinovije in tetiv. Uporablja se tudi za oceno mehko tkivnih sprememb, ki na RTG-preiskavi niso vidne. Preko posrednih znakov poškodbe lahko posumimo tudi na zlome kosti, a ima pri natančni oceni kostnine MR določene omejitve (9, 10).

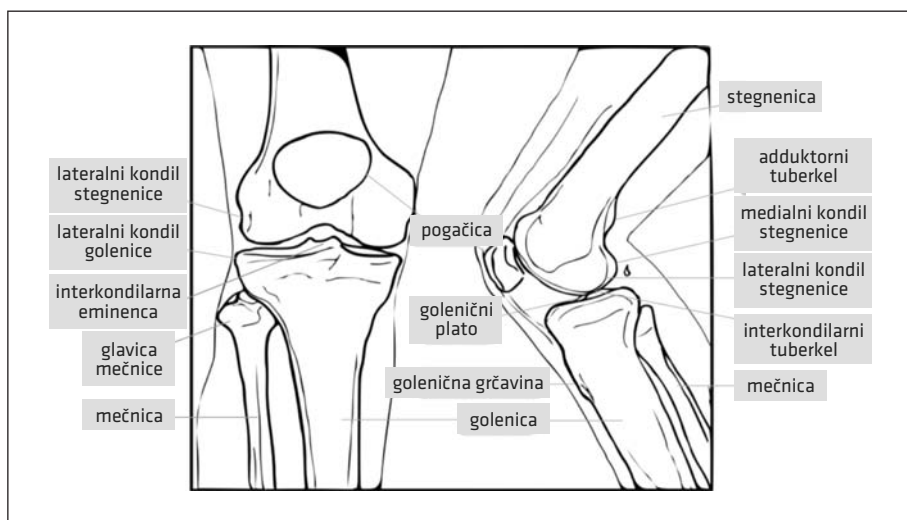
Za natančnejšo oceno zlomov ali neoplastičnih sprememb se uporablja CT (9). CT je prav tako visokoločljivostna preiskava, ki se uporablja predvsem za prikaz zlomov in sklepne sprememb. V primeru kontraindikacij za MR-preiskavo se za pregled notranjih struktur kolena lahko uporabi CT-artrografija. V kliniki se CT kolena najpogosteje uporablja v ortopediji, za predoperativno oceno kosti in kostne gostote ter za

načrtovanje pravilne vstavitve osteosintetskih materialov (11).

RADIOLOŠKA ANATOMIJA KOLENA

Koleno je največji sinovijski sklep v telesu, ki povezuje tri kosti: stegnenico (lat. *femur*), golenico (lat. *tibia*) in pogačico (lat. *patella*). Sestavljen je iz tibiofemoralnega sklepa med kondiloma stegenice in golenice ter patelofemoralnega sklepa med posteriorno površino pogačice in anteriorno površino stegnjeničnih kondilov (4, 12). Po mehaniki je kombiniran tečajast in čepast sklep, ki primarno služi gibanju okoli sagitalne osi – fleksiji in ekstenziji – pri delno pokrčenem kolenu pa omogoča tudi rotacijo (13). Temeljna biomehanska lastnost kolena je, da deluje v območju ohlapanosti. Njegova stabilnost je pogojena z mehansko ostjo sklepa, kostnimi elementi ter znotrajsklepnimi in izvensklepnimi strukturami, ki ga ojačujejo (4).

Tibiofemoralni sklep je sklep med kondiloma stegenice in goleničnim platojem. Na RTG-preiskavi vidimo distalni del metafize stegenice, ki se v področju epifize razdeli v parna kostna izrastka s konveksnima



Slika 1. Shema anteroposteriorne in stranske slike kolenskega sklepa z označenimi strukturami, ki jih lahko vidimo na RTG kolena.

sklepnama površinama (medialni in lateralni kondil) (sliki 1 in 2). Medialni kondil je večji, ožji in v spodnjem delu bolj zaokrožen od lateralnega. Med njima se nahaja interkondilarna zareza, iz katere se proti golenici širita sprednja križna vez (lat. *ligamentum cruciatum anterius* oz. angl. *anterior cruciate ligament*, ACL) in zadnja križna vez (lat. *ligamentum cruciatum posterius* oz. angl. *posterior cruciate ligament*, PCL) (slika 3). Zgornji del interkondilarne zareze na lateralni RTG-preiskavi vidimo kot Blumensaatovo linijo. Neravni zunanji površini ob kondilih se imenujeta stegnenična epikondila, na katera se naraščata kolateralna ligamenta (slika 3) (5, 12).

Proksimalno epifizo golenice tvorita golenična kondila, ki imata rahlo konkavni superiorni površini, imenovani plato (na AP RTG-projekciji sta kondila pod kotom približno 10°). Razmejena sta s kostnim izrastkom, imenovanim interkondilarna eminenca (sliki 1 in 2). Medialna sklepna površina golenice je večja od lateralne in je bolj ovalne ter konkavne oblike, lateralna pa je manjša in bolj zaobljena. Lateralni golenični kondil ima tudi posteriorno sklepno površino, kjer artikulira z mečnico (5, 12). Sklepni površini stegenice in golenice sta neskladni, zato sta med njima vpeta meniska (12, 14).

Patelofemoralni sklep je sklep med anteriorno površino stegenice (trohlearnim žlebom) in posteriorno površino pogačice. Trohlearni žleb stegenice se posteriorno nadaljuje v interkondilarno kotanjo (15).

Pogačica je sezamoidna kost, vpeta v tetivo glave štiriglave stegenske mišice (lat. *m. quadriceps femoris*). Po obliki je širša na bazi (superiorno) in koničasta na apeksu (inferiorno) (sliki 1 in 2). Sklepna površina pogačice ima medialno in lateralno faseto, ki sta razmejeni z vertikalnim žlebom. Prekriva jo debela plast hialinega hrustanca, pri zdravih mladih odraslih debeline 4–6 mm (16, 17).

Distalno se tetiva štiriglave stegenske mišice nadaljuje v patelarni ligament, ki poteka od spodnjega roba pogačice do golenične grčavine (lat. *tuberositas tibiae*). Normalna dolžina pogačice je približno enaka dolžini patelarnega ligamenta, z odstopanjem do 20 % (16). Pogosto opažena anatomsko normalna različica je dvojna ali trojna pogačica (lat. *bipartita* ali *tripartita*), ki je ne smemo zamenjati za zlom. Prav tako ob sklepu pogosto najdemo pomožne kosti, kot je npr. fabela v lateralni glavi dvoglave mečne mišice (lat. *m. gastrocnemius*) (18, 19).

Kosti in hrustanec lahko ocenimo tudi na MR, kjer normalni kostni mozeg oddaja zvišan (svetlejši) signal na T1-obteženi



Slika 2. RTG kolena z označenimi kostnimi strukturami. Na levem delu slike je AP-projekcija desno pa stranska projekcija. AP – anteroposteriorna.

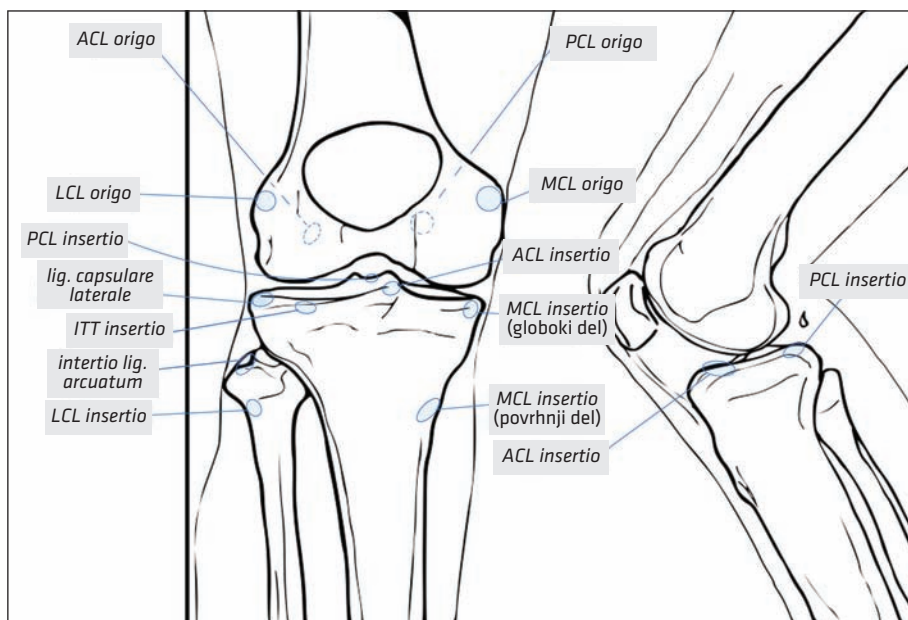
sliki v primerjavi z okolno mišičnino; na sliki protonske gostote z izničenjem signala maščevja (angl. *proton density fat saturation*, PD FS) pa je temen in oddaja znižan signal. Kost mora biti homogena, z nekaj linearnimi kontrastnimi signali, ki označujejo potek žilja. Edem kosti na T1-obteženi sliki je videti kot področje znižanega signala, medtem ko je zlom viden kot linija znižanega signala v poteku kosti (10).

Na PD FS ali na T2-obteženi sliki oddaja hrustanec pogačice homogeno zvišan signal. Debelina hrustanca je večja ob srednjem in spodnjem polu kosti in manjša ob zgornjem polu. Na opisanih sekvencah pre-

gledamo tudi okolico patelofemoralnega sklepa za znake zbiranja tekočine, kar se kaže kot zvišanje signala med sklepoma hrustancema obeh kosti (10).

Ligamenti in meniski

Ligamenti kolenskega sklepa se delijo na izvensklepne in znotrjasklepne. Povezujejo stegnenico z golenico, ju držijo na mestu, povečujejo stabilnost in tako preprečujejo izpahe sklepa. Zunaj sklepne ovojnice lahko najdemo patelarni ligament, kolateralna ligamenta in arkuatni ter diagonalni poplitealni ligament. Z notranje strani sklep učvrščujeta križni vezi (tabela 1) (12, 17).



Slika 3. Shema narastišč (lat. *origo*) in prirastišč (lat. *insertio*) pomembnih ligamentov in mišic kolena, vidnih na RTG-preiskavi. Lateralno proti medialnem, superiorno proti inferiornem si sledijo: narastišče LCL na lateralnem stegneničnem kondilu, narastišče ACL na posterolateralnem delu interkondilarne zareze kondila stegenice, prirastišče lateralne kapsule na lateralni del golenice, prirastišče arkuatnega ligamenta na stiloidnem odrastku mečnice, prirastišče LCL in tetive mišice *biceps femoris* na glavico mečnice, prirastišče ITT na Gerdyjev tuberkel golenice, narastišče MCL na medialnem stegneničnem kondilu, narastišče PCL na anteriornem delu medialnega kondila, prirastišče globokega meniskofemoralnega dela MCL na medialni del golenice, prirastišče povrhnjih vlaken MCL anteromedialno na golenici (5 cm distalno od tibiofemoralnega sklepa), prirastišče ACL na medialni površini golenice. LCL – lateralni kolateralni ligament (lat. *ligamentum collaterale laterale*), ACL – sprednja križna vez (lat. *ligamentum cruciatum anterius* oz. angl. *anterior cruciate ligament*), ITT – iliotibialni trakt, MCL – medialna kolateralna vez (lat. *ligamentum collaterale mediale* oz. angl. *medial collateral ligament*), PCL – zadnja križna vez (lat. *ligamentum cruciatum posterius* oz. angl. *posterior cruciate ligament*).

Tabela 1. Anatomija in funkcija pomembnih kolenskih vezi in meniskov. ACL – sprednja križna vez (lat. *ligamentum cruciatum anterius* oz. angl. *anterior cruciate ligament*), PCL – zadnja križna vez (lat. *ligamentum cruciatum posterius* oz. angl. *anterior cruciate ligament*), MCL – medialna kolateralna vez (lat. *ligamentum collaterale mediale* oz. angl. *medial collateral ligament*), LCL – lateralna kolateralna vez (fibularna kolateralna vez; lat. *ligamentum collaterale laterale*), MPFL – medialni patelofibularni ligament (prirejeno po (14)).

Struktura	Anatomija	Funkcija
Križne vezi	ACL - Narastišče: anteriorna interkondilarna kotanja golenice. - Prirastišče: lateralni kondil stegenice.	- Preprečuje anteriorne premike golenice. - Omejuje hiperekstenzijo v kolenu.
	PCL - Narastišče: posteriorna interkondilarna kotanja golenice. - Prirastišče: medialni kondil stegenice.	- Preprečuje posterioorne premike golenice. - Omejuje hiperfleksijo v kolenu. - Je debelejši in se redkeje poškoduje kot ACL.
Kolateralne vezi	MCL - Narastišče: medialni epikondil stegenice. - Prirastišče: medialni kondil golenice.	- Preprečuje medialne premike stegenice in golenice (valgus). - Omejuje abdukcijo v kolenskem sklepu.
	LCL - Narastišče: lateralni epikondil stegenice. - Prirastišče: glavica mečnice.	- Preprečuje lateralne premike stegenice in golenice (varus). - Omejuje ekstenzijo in addukcijo v kolenskem sklepu.
Ostale pomembnejše strukture kolena	patelarni ligament - Nadaljevanje tetive štiriglave stegenske mišice. - Vrh pogačice pripenja na grčavino golenice.	- Biomehanska funkcija med hojo in tekom. - Drži pogačico na mestu.
	popliteofibularni ligament - Narastišče: tetiva mišice <i>popliteus</i>. - Prirastišče: glavica mečnice.	Stabilizira koleno posterolateralno.
	transverzalni ligament Povezuje sprednja kraka obeh meniskov.	- Zmanjšuje pritisk na meniska. - Preprečuje premike meniskov anteriorno.
	patelarna retinakla - Medialni retinakel je podaljšek mišice <i>vastus medialis</i>, ki povezuje medialni golenični kondil in medialni stegnenični epikondil kot medialni patelofibularni ligament. - Lateralni retinakel je podaljšek mišice <i>vastus lateralis</i>, povezuje lateralna kondila stegenice in golenice.	- Stabilizirata koleno. - Ojačujeta sklepno ovojnico od spredaj. - Medialni patelofibularni ligament preprečuje lateralne premike pogačice.
Meniska	medialni menisk - Vezivno-hrstančni obroček oblike črke C, ki leži na medialni kondilarni površini golenice. - Spredaj priraščen na sprednji rob golenice. - Zadaj priraščen na zadnji rob golenice. - Medialno je zraščan z MCL. - Z lateralnim meniskom je povezan s transversalnim ligamentom.	- Povečujeta sklepno površino in stabilizirata kolenski sklep. - Zmanjšujeta trenje med kostnimi površinami. - Periferno sta bolj prekrvljena kot v notranjosti (pomembno za celjenje poškodb).
	lateralni menisk - Krožni vezivno-hrstančni obroček na lateralni kondilarni površini golenice. - Spredaj se narašča tik pred, zadaj pa tik za interkondilarno eminenco. - Bolj mobilni od medialnega. - Od LCL je zamejen s tetivo mišice <i>popliteus</i>.	

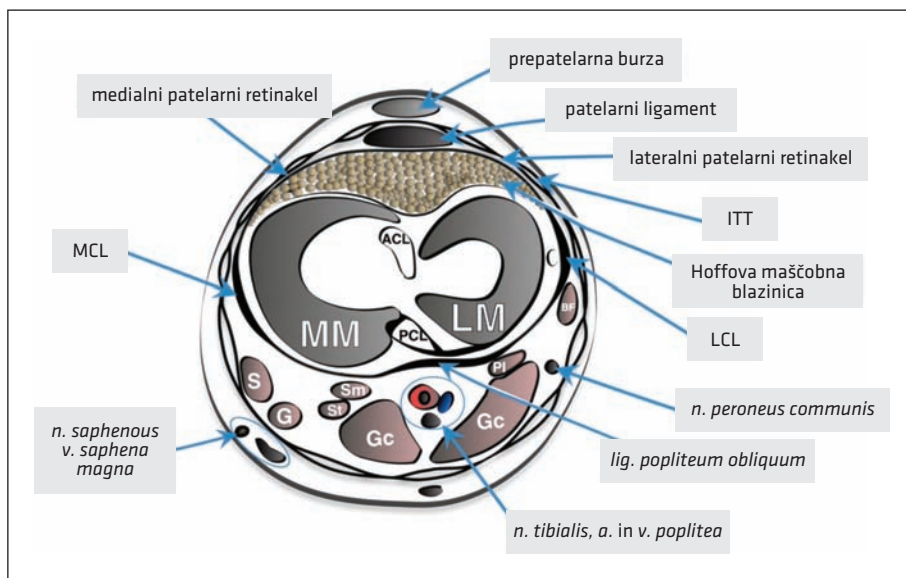
Meniska sta polmesečasta obročka iz vezivno-hrstančnega tkiva. Na vseh MR-sekvencah oddajata znižan signal. Vpeta sta med sklepni površini stegenice in golenice. Povečujeta in izravnava neskladni sklepni površini, omogočata enakomerno razporeditev prenosa sile iz stegenice na golenico ter ščitita sklepni hrstanec pred obrabo. Pri odraslih sta relativno slabo ožiljena, prekrvljene je le 10–30 % periferije meniska. Pri mlajših je prekrvljene do 50 % periferije, kar lahko na MR vidimo kot zvišanje signala na periferiji meniska (10).

Ločimo medialni in lateralni menisk, ki se anatomsko delita na anteriorni in posteriorni rog ter vmesno telo (sliki 4 in 6). Medialni menisk je večji od lateralnega in posteriorno širši, po obliki je podoben črki C. Prekriva okoli 60 % medialnega platoja golenice. Anteriorni rog je pritrjen na ante-

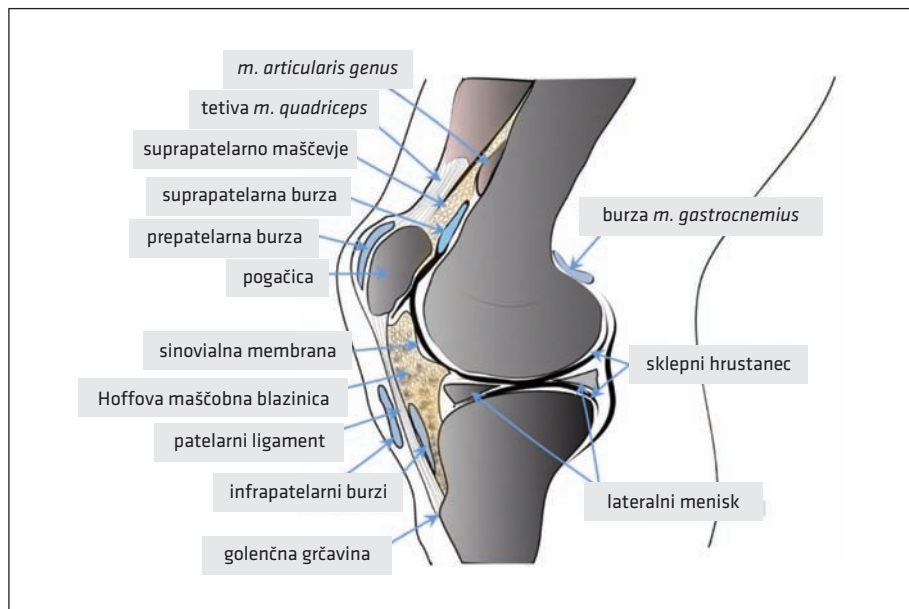
riorni predel golenice, blizu interkondiarne kotanje. Z lateralnim meniskom je povezan preko transverzalnega ligamenta. Posteriorni rog je pritrjen v posteriorni interkondilarni kotanji golenice, med lateralnim meniskom in PCL (10, 12).

Lateralni menisk prekriva okoli 80 % lateralne plošče golenice. Po obliki je skoraj krožen, enake širine po celotni dolžini. Anteriorni rog je pritrjen anteriorno od interkondilarne eminence, poleg poteka ACL, posteriorni rog pa je pritrjen posteriorno od lateralne eminence golenice. Meniska na pravilni položaj učvrščuje več ligamentov, med njimi so transverzalni ligament, meniskofemoralni ligament in meniskotibialni ligament (10, 12).

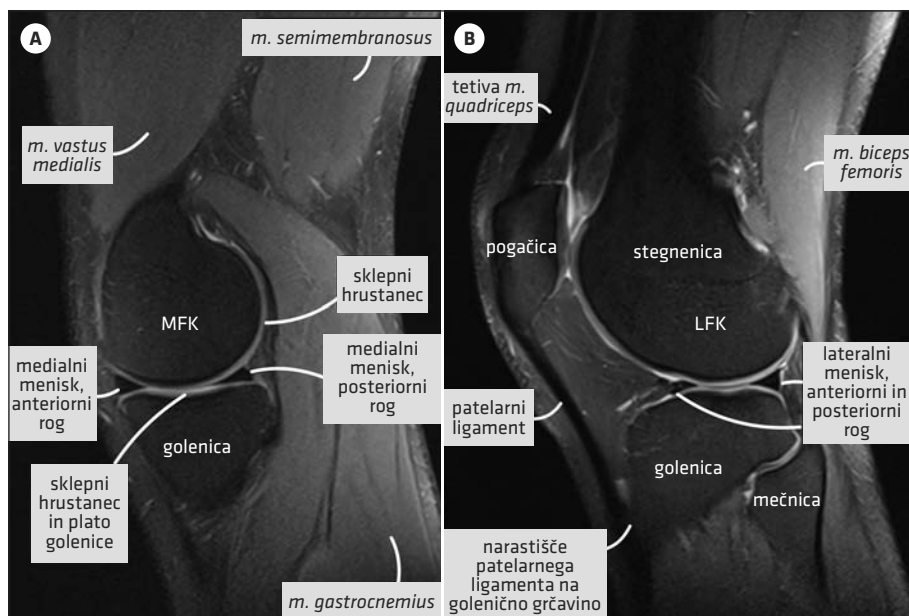
Na koronarnem prerezu MR (sliki 8 in 10) sta meniska trikotne oblike, z daljšima superiornima in inferiornima sklepni površinama od periferije meniska.



Slika 4. Aksialni prerez skozi kolenski sklep z označenimi vidnimi strukturami na MR. MM – medialni menisk, LM – lateralni menisk, ACL – sprednja križna vez (lat. *ligamentum cruciatum anterius* oz. angl. *anterior cruciate ligament*), PCL – zadnja križna vez (lat. *ligamentum cruciatum posterius* oz. angl. *posterior cruciate ligament*), BF – mišica *biceps femoris*, S – mišica *sartorius*, G – mišica *gracilis*, Sm – mišica *semimembranosus*, St – mišica *semitendinosus*, Gc – mišica *gastrocnemius*, PI – mišica *plantaris*, ITT – iliotibialni trakt, MCL – medialna kolateralna vez (lat. *ligamentum collaterale mediale* oz. angl. *medial collateral ligament*), LCL – lateralna kolateralna vez (lat. *ligamentum collaterale laterale*).



Slika 5. Sagitalni prerez skozi koleno z označenimi strukturami, vidnimi na MR kolena.



Slika 6. MR-slika kolena v PD FS-sekvenci v sagitalni ravnini preko medialnega in lateralnega kompartementa. Vidna sta anteriorni in posteriorni rog medialnega (slika A) in lateralnega (slika B) meniska, vložena med sklepni površini stegenice in golenice. PD FS – sekvenca protonske gostote z izničenjem signala maščevja (angl. proton density fat saturation), MFK – medialni stegnennični kondil, LFK – lateralni stegnennični kondil.

V dolžini povprečno merita 11–12 mm. Na MR sta v sagitalni ravnini meniska videti kot pentlja – dva trikotnika (anteriorni in posteriorni rog) z vmesno povezavo (telo) (sliki 5 in 6), aksialno pa sta kot črni polkrožni strukturi pod medialnim in lateralnim kondilom stegenice (slika 4) (10, 17).

Križni vezi sta par znotrajsklepnih ligamentov, ki povezujeta stegnenico z golenico. S svojo križno formacijo znotraj sklepa omogočata stabilnost kolena, predvsem med dinamičnim gibanjem. Preprečujeta prevelike premike stegeničnih kondilov, hiperekstenzijo in hiperfleksijo v kolenu, zaradi česar sta pogosto podvrženi poškodbam (12, 17).

ACL izvira iz medialnega dela lateralnega kondila stegenice v interkondilarni zarezi. Poteka anteriorno in se ob svojem

prirastišču na golenično eminenco razširi. Sestavljata jo dva snopa, anteriomedialni in posterolateralni snop, ki služita omejevanju anteriornih premikov golenice med gibanjem in zavirata prekomerne obsege njene rotacije (18). Na MR je ACL vidna kot kontinuiran traček znižanega signala z linearnimi linijami višjega signala blizu narastišča na golenico. Na sagitalnem prerezu poteka vodoravno z vrhom interkondilarne zareze (slika 7). Na aksialnem prerezu poteka ACL skozi interkondilarno zarezo od lateralnega kondila stegenice, kjer je videti kot temen trak debeline 1,5 cm (v AP), vse do medialnega kondila (slika 4) (10, 17).

PCL izvira iz lateralnega dela medialnega kondila stegenice v interkondilarni zarezi (sliki 8 in 10). Poteka diagonalno za ACL in se prirašča v posteriorni del



Slika 7. MR-slika kolena v PD FS-sekvenci v sagitalni ravnini skozi interkondilarno zarezo, prikazuje potek ACL od lateralnega kondila stegenice do pripenjalnice na golenico. Vidna je njena fascikularna ureditev. PD FS – sekvencia protonske gostote z izničenjem signala maščevja (angl. *proton density fat saturation*), ACL – sprednja križna vez (lat. *ligamentum cruciatum anterius* oz. angl. *anterior cruciate ligament*).

interkondilarne kotanje golenice, poleg pri-rastišča medialnega meniska. V kolenu preprečuje prekomerne posteriorne pre-mike in zunanjo rotacijo golenice med gibanjem (17, 18). Na MR je vidna kot zaobljena homogena struktura znižane jako-sti. Razdeljena je v proksimalni (vodora-ven) segment in distalni (navpičen) segment ter vmesno koleno. Na aksialnem prerezu je dobro vidna na prerezu skozi sklepni hrustanec golenice, kjer poteka od posteriorne strani interkondilarnega predela kot črn, ovalen signal, vse do pri-rastišča na medialni kondil stegenice (10, 18).

PCL je na sagitalnem prerezu široka do 6 mm. Anteriorno ali posteriorno od PCL je na sagitalnem prerezu MR pogosto vidna zaobljena struktura znižanega signala, to je meniskofemoralni ligament. Poteka od

medialnega kondila stegenice do poste-riornega roga lateralnega meniska (slika 8). Če poteka pred PCL, se imenuje Humphryjev ligament, če poteka za PCL, pa Wrisbergov ligament. Prisoten je pri 72 % populacije. Prirastišče ligamenta lahko zamenjamo za poškodbo meniska (10, 17).

Medialne podporne strukture

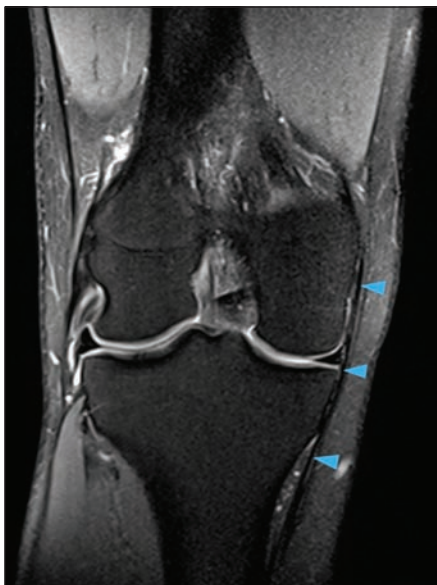
MCL je statični stabilizator kolena v poste-romedialni smeri. Nasprotuje valgus defor-maciji kolena in varuje pred prekomerno notranjo rotacijo golenice (4). Je del medial-nega kapsulo-ligamentnega kompleksa kole-na. Na MR-preiskavi oddaja v vseh sekven-cah znižan signal. Najbolje je viden v aksialni in koronarni ravnini (sliki 9 in 10) (17).

Sestavljen je iz globokih in povrhnjih vlaken. Povrhnji del MCL izhaja iz poste-riosuperiornega dela medialnega epikondila



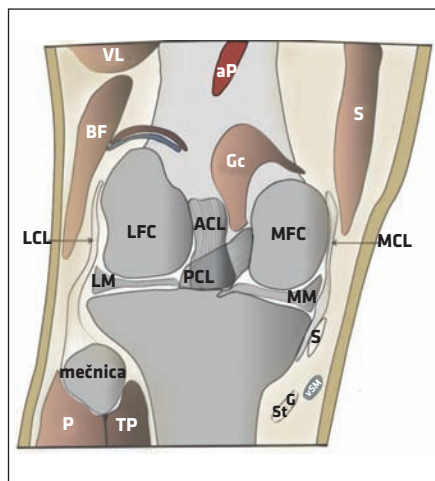
Slika 8. MR-slika kolena v PD FS-sekenci v sagitalni ravnini skozi interkondilarno zarezo v nivoju PCL (slika A) in koronarni ravnini v prerezu skozi kondile stegenice (slika B). Slika A prikazuje PCL, v njenem poteku od medialnega kondila stegenice do pripenjališča na golenico. Slika B prikazuje PCL od spredaj v poteku skozi interkondilarno zarezo. PD FS – sekvenca protonske gostote z izničenjem signala maščevja (angl. proton density fat saturation), PCL – zadnja križna vez (lat. *ligamentum cruciatum posterius* oz. angl. *anterior cruciate ligament*), LFK – lateralni kondil stegenice, MFK – medialni kondil stegenice, LCL – lateralni kolateralni ligament (lat. *ligamentum collaterale laterale*).

stegenice, v poteku se prirašča na medialni menisk, distalno pa se narašča na tetivo mišice *semimembranosus* in na posteromedialni greben golenice (na periost, za narastiščem *pes anserinus*) (18). Globoki del MCL predstavlja zadebelitev medialnega dela sklepne kapsule. Je tanjši od povrhnjega, prirašča medialni menisk na medialni golenični plato. Oba dela ligamenta se imenujeta meniskofemoralni in meniskotibialni ligament. Na MR je povrhnji del MCL videti kot kontinuiran, enakomerno širok traček znižanega signala, globokega dela pa navadno ne vidimo (slika 9) (10, 17). Na aksialnem prerezu skozi interkondilarno zarezo najdemo narastišče MCL, ki je kot kratek traček znižanega signala blizu medialne strani stegnenečnega kondila, ki poteka navzdol do svojega prirastišča na golenico (slika 4) (17).



Slika 9. MR-slika kolena v PD FS-sekvenci protonske gostote z izničenjem signala maščevja v koronalni ravnini. Modre oznake označujejo MCL. PD FS – sekvenca protonske gostote z izničenjem signala maščevja (angl. *proton density fat saturation*), MCL – medialna kolateralna vez (lat. *ligamentum collaterale mediale* oz. angl. *medial collateral ligament*).

Izrednega pomena za dinamično stabilnost kolenskega sklepa na medialni strani je tudi mišično tetivni aparat, ki ga sestavljajo tetive mišic, ki tvorijo *pes anserinus* (mišice *sartorius*, *gracilis* ter *semitendinosus*), v posteromedialnem kotu tetiva mišice *semimembranosus*, poševni poplitealni ligament, posteriorni poplitealni ligament, posteriomedialna sklepna kapsula kolena in posteriorni rog medialnega meniska. Na MR-preiskavi je tetiva mišice *semimembranosus* lahko opazna, ostale strukture pa si težje prikažemo, saj so normalno zelo tanke, potekajo blizu kosti in periferije medialnega meniska (17, 18).

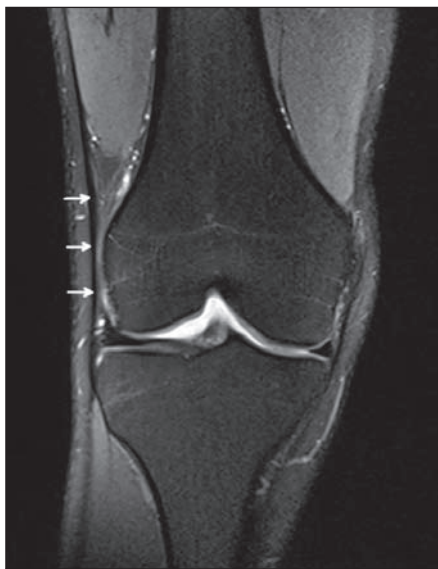


Slika 10. Shema koronarnega prereza kolena z označenimi strukturami, vidnimi na MR kolena. LFK – lateralni kondil stegenice, MFK – medialni kondil stegenice, ACL – sprednja križna vez (lat. *ligamentum cruciatum anterius* oz. angl. *anterior cruciate ligament*), PCL – zadnja križna vez (lat. *ligamentum cruciatum posterius* oz. angl. *anterior cruciate ligament*), LM – lateralni menisk, MM – medialni menisk, LCL – lateralni kolateralni ligament (lat. *ligamentum collaterale laterale*), MCL – medialna kolateralna vez (lat. *ligamentum collaterale mediale* oz. angl. *medial collateral ligament*), VL – mišica *vastus lateralis*, BF – mišica *biceps femoris*, S – mišica *sartorius*, Gc – mišica *gastrocnemius*, G – tetiva mišice *gracilis*, St – tetiva mišice *semitendinosus*, VSM – velika safenska vena (lat. *v. safena magna*), aP – poplitealna arterija, P – mišica *peroneus*, TP – mišica *tibialis posterior*.

Lateralne podporne strukture

Koleno iz lateralne strani podpirajo ligamentne strukture, razdeljene v tri sloje. Prvi sloj je sestavljen iz lateralne fascije, iliotibialnega trakta (ITT) in tetiv mišice *biceps femoris*. Drugi sloj sestavljata patelarni retinakulum in patelofemoralni ligament. Tretji sloj sestavljajo strukture posterolateralnega kota, ki vsebuje tetivo mišice *popliteus*, LCL, popliteofibularni ligament in posterolateralno sklepno kapsulo, ki jo ojačuje ta tudi arkuatni in, če je prisoten, fabelofibularni ligament (10, 17). Najpomembnejše izmed lateralnih podpornih struktur so ITT in strukture posterolateralnega kota (17). Na MR oddajajo znižan signal, so linearni in kontinuirani v poteku med svojimi narastišči (10).

ITT je distalno nadaljevanje globokega dela stegenske fascije v stegnu, ki se prirašča na Gerdyjev tuberkel (lateralni tuberkel golenice) anterolateralnega dela prok-



Slika 11. MR-slika kolena v PD FS-sekvenci v koronalni ravnini, prerez skozi anteriorni del femorotibialnega sklepa prikazuje iliotibialni trakt (ITT; bele puščice). PD FS – sekvenca protonske gostote z izničenjem signala maščevja (angl. *proton density fat saturation*).

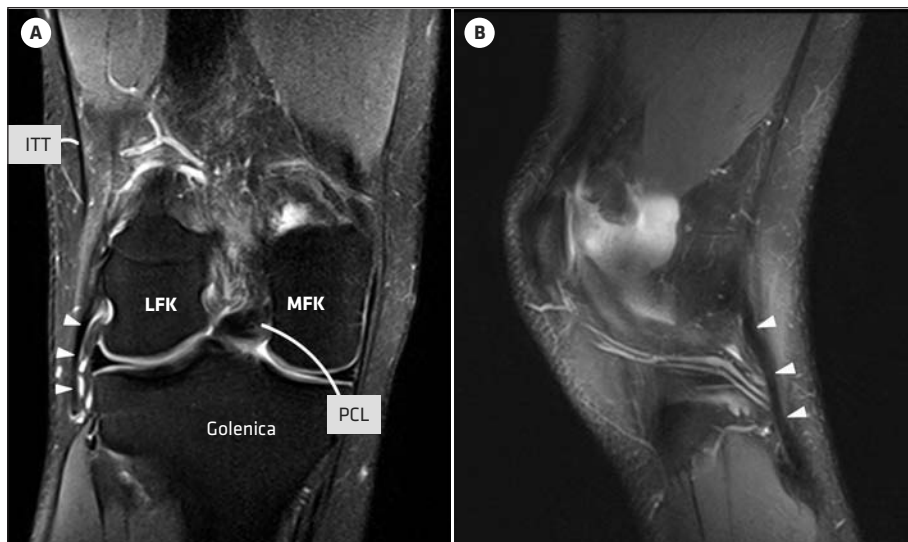
simalnega dela golenice. Stabilizira koleno v lateralni smeri in omejuje varus deformacijo. Na MR je ITT viden kot širok trak znižanega signala, ki poteka od anterolateralnega stegna do prirastišča na golenici (slika 11) (10).

LCL, poznan tudi kot fibularni kolateralni ligament, je del posterolateralnega kota. Koleno varuje pred varus deformacijo. Poteka od lateralnega epikondila stegenice do lateralne površine glavičice mečnice, kjer ob prirastišču cepi mišico *biceps femoris* v dva dela. Na MR je LCL najbolj viden na koronalnem prerezu T2-utežene slike ali na PD FS-sekvenci, kjer je viden kot homogena vrstica znižanega signala ob lateralni strani sklepne kapsule, dolžine okoli 50 mm (slika 12) (10, 17). Na aksialnem prerezu skozi interkondilarno zarezo je vidno narastišče LCL kot ovalno znižan signal blizu posteriornega dela kondila stegenice (slika 13) (10). V nasprotju z MCL se ne prirašča na menisk ali sklepno kapsulo, zaradi česar je lateralni menisk bolj ohlapen in podvržen poškodbam (18).

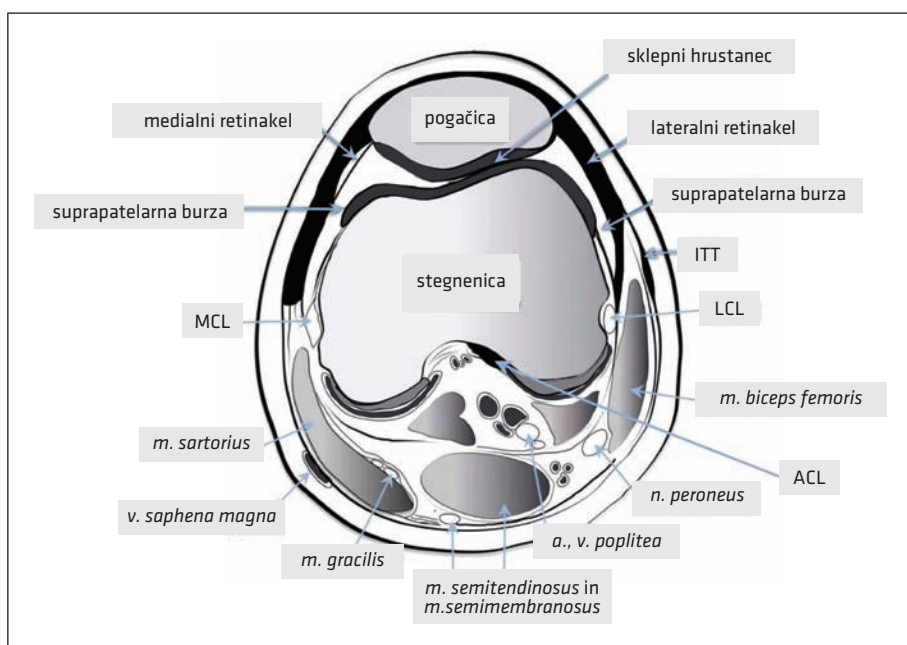
Anteriorne podporne strukture kolena

Ekstenzorni aparat ojačuje koleno z anteriorne strani. Omogoča dinamično ekstenzijo v kolenu in patelofemoralno stabilizacijo med gibanjem. Sestavljen je iz tetive štiriglave stegenske mišice, pogačice, patelarnega ligamenta in patelarnih retinaklov (10). Ob ekstenzornem aparatu se nahajajo tudi Hoffovo maščevje, infrapatelarne burze in parapatelarne plike, ki so pogosti vzroki za bolečino v opisanem področju (8).

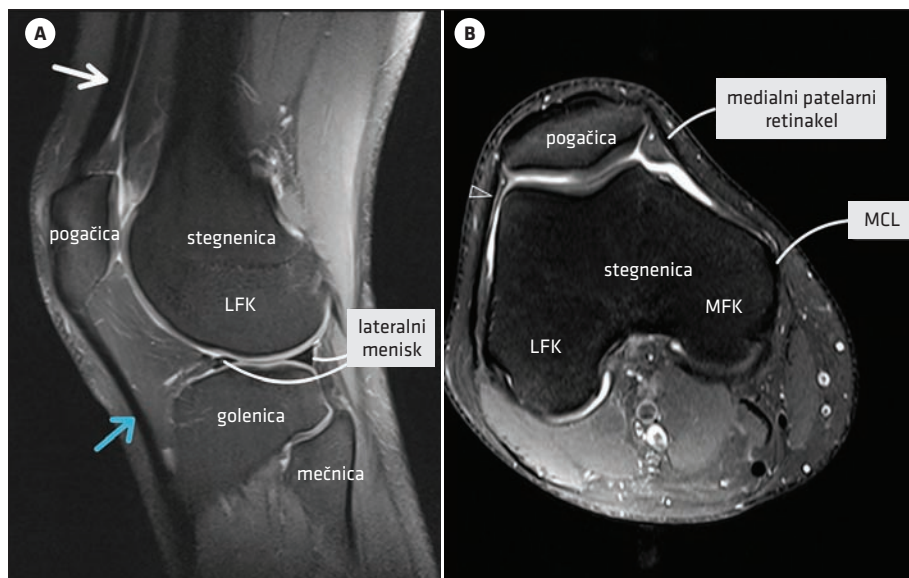
Tetiva štiriglave stegenske mišice je sestavljena iz podaljškov mišice *rectus femoris* (povrhnji del), *vastus lateralis* in *vastus medialis* (sredinski del) in *vastus intermedius* (globoki del), ki se združijo v skupno tetivo nekje 5 cm nad pogačico. Na MR je videti laminirano, saj je sestavljena iz več delov, med katerimi je vmesno maščevje. Najbolje



Slika 12. MR-slika kolena v PD FS-sekvenci v koronarni ravnini na nivoju interkondilarne zareze (slika A) in sagitalni ravnini na nivoju glavnice mečnice (slika B). Slika B prikazuje LCL (bele oznake). LCL poteka od lateralnega kondila stegenice do golenice in koleno ojačuje s posterolateralne strani. PD FS – sekvenca protonske gostote z izničenjem signala maščevja (angl. *proton density fat saturation*), LCL – (lat. *ligamentum collaterale laterale*), ITT – ilitibialni trakt, LFK – lateralni kondil stegenice, MFK – medialni kondil stegenice, PCL – zadnja križna vez (lat. *ligamentum cruciatum posterius* oz. angl. *anterior cruciate ligament*).



Slika 13. Aksialni prerez kolena z označenimi strukturami, vidnimi na MR kolenu. MCL – medialna kolateralna vez (lat. *ligamentum collaterale mediale* oz. angl. *medial collateral ligament*), LCL – lateralni kolateralni ligament (lat. *ligamentum collaterale laterale*), ITT – ilitibialni trakt, ACL – sprednja križna vez (lat. *ligamentum cruciatum anterius* oz. angl. *anterior cruciate ligament*).



Slika 14. MR-slika kolena v PD FS-sekvenci v sagitalni ravnini na nivoju lateralnega meniska (slika A) in aksialni ravnini na nivoju patelofemoralnega sklepa (slika B). Slika A in B prikazujeta ekstenzorni aparat kolena. Slika A prikazuje pogačico, omejeno s tetivo štiriglave stegenske mišice (bela puščica) in patelarnim ligamentom (modra puščica). Slika B prikazuje medialni patelarni retinakel (del katerega je tudi medialni patelofemoralni ligament), ki pasivno omejuje premike pogačice v medialni smeri. Vidna sta tudi lateralni retinakel (bel trikotnik na sliki B) in MCL. LFK – lateralni kondil stegenice, MFK – medialni kondil stegenice. PD FS – sekvenca protonske gostote z izničenjem signala maščevja (angl. *proton density fat saturation*), MCL – medialna kolateralna vez (lat. *ligamentum collaterale mediale* oz. angl. *medial collateral ligament*).

je vidna v sagitalni ravnini, kjer je kot trak znižanega signala, sestavljen iz 3–4 snopov, z vmesnimi zvišanimi signali (slika 14) (10). Povrhnja vlakna mišice *rectus femoris* potekajo preko anteriorne površine pogačice in se nadaljujejo v patelarni ligament (18).

Patelarni ligament poteka od spodnje roba pogačice in se narašča na grčavino golenice (slika 14). Na aksialnem prerezu skozi golenični plato ga vidimo kot temen, homogen trak znižanega signala, ki anteriorno pokriva pogačico (10). Normalno je debeline 5–6 mm. Na MR lahko vidimo fokalno višji signal infrapatelarno pri normalnem ligamentu (t.i. »magic angle effect«) (8). Ob ekstenziji kolena, ko je štiriglava stegenska mišica sproščena, se tetiva lahko naguba, in je na MR vidna kot več transverzno orientiranih tračkov srednje jakosti signala na mestu gube (10).

Patelarna retinakuluma stabilizirata pogačico z medialne in lateralne strani. Na MR sta vidna kot linearna, fibrozna tračka znižanega signala, ki se razširjata medialno in lateralno od pogačice proti stegeničnim kondilom (slika 14) (17). Medialni je sestavljen iz več plasti, izmed katerih je najbolj kranialni in najpomembnejši medialni patelofemoralni ligament (MPFL). MPFL se prirašča na stegnenico med medialnim epikondilom in adduktornim tuberkulum ter poteka ob superomedialnem delu pogačice. Medialni patelofemoralni ligament velja za pomembnega pasivnega zaviralca prekomerne lateralne translacije pogačice (20).

Ostale strukture kolena

Pod pogačico je za patelarnim ligamentom infrapatelarno oz. Hoffovo maščevje. Na svoj položaj je pritrjeno s tanko sinovialno gubo

(lat. *ligamentum mucosae*), ki se narašča na interkondilarno zarezo. Je največja maščobna blazinica kolena. Poleg nje sta pogosto vidni tudi prefemoralna in maščobna blazinica štiriglave stegenske mišice (10).

Sinovialne plike so ostanki embrionalnega tkiva, različno prisotni pri posameznikih. Medialna patelarna plika je tanek fibrozni trak, ki poteka od medialne sklepne ovojnice proti medialni površini pogačice. Prisotna je pri približno polovici populacije. Zadebeljena je videti podobno kot raztrgan menisk, zato je njena prepoznavna na MR pomembna (10, 17).

Kolenska kapsula tvori več s tekočino napolnjenih vrečk, imenovanih burze, ki zmanjšujejo trenje v sklepu, večinoma se nahajajo okoli narastišč tetiv. Pomembnejše so suprapatelarna burza nad pogačico, med stegenico in tetivo štiriglave stegenske mišice, prepatelarna burza med pogačico in kožo in povrhnja (pred goleničnim tuberklom) ter globoka (med golenico in distalnim delom patelarnega ligamenta) infrapatelarna burza (12). Manjša količina tekočine v globoki infrapatelarni burzi (< 3 mm) je normalna najdba na MR-preiskavi (10).

ZAKLJUČEK

Pomembnost slikovnih preiskav v medicinski diagnostiki je nedvomno velika, saj vpliva na različne vidike obravnave bolnikov. Vključevanje radiologije v medicinsko izobraževanje postaja izrednega pomena, saj se skupaj s porastom števila slikovnih preiskav tudi specialisti, ki niso radiologi, aktivno vključujejo v interpretacijo radioloških slik. Zato je zelo pomembno, da se

študentje medicine že zgodaj v učnem procesu spoznajo z radiološkimi preiskavami in se naučijo njihove osnovne interpretacije. Poleg interpretacije je pomembno tudi pravilno napotovanje na slikovne preiskave, saj lahko napačna napotitev povzroči nepotrebna tveganja za zdravje bolnikov in potrat njihovega časa ter odvečen strošek za bolnišnico. Da bodo bodoči zdravniki sposobni sprejemati varne in pravilne odločitve, bi tako radiološki učni načrt moral vsebovati znanje o indikacijah, kontraindikacijah in tveganjih, povezanih z različnimi slikovnimi preiskavami. Evropsko radiološko združenje (European society of radiology, ESR) je v tem kontekstu razvilo priporočen učni načrt za študente medicine, ki vključuje osnovno znanje radiologije. Ta pobuda je namenjena zapolnitvi vrzeli v medicinskem znanju in omogočanju boljše priprave bodočih zdravnikov na sodobne izzive v klinični praksi. Harmonizacija pouka radiologije na evropski ravni, kot jo predlaga ESR, prinaša standardizirane smernice, ki bodo omogočile enotnejše in celovitejše izobraževanje študentov medicine glede radiologije in kasneje izboljšale delo zdravnikov v kliničnem okolju.

V prispevku smo prikazali radiološko anatomijo kolena, sklepa, izpostavljenega pogostim poškodbam in degenerativnim procesom, ki je eden najpogostejših vzrokov za obisk zdravnika. Poznavanje normalne radiološke anatomije kolenskega sklepa zdravnikom omogoča razlikovanje med različnimi patološkimi stanji, kar doprinese k boljši obravnavi bolnikov in pravilnim odločitvam o zdravljenju v klinični praksi.

LITERATURA

1. Heptonstall NB, Ali T, Mankad K. Integrating radiology and anatomy teaching in medical education in the UK—the evidence, current trends, and future scope. *Acad Radiol*. 2016; 23 (4): 521–6. doi: 10.1016/j.acra.2015.12.010.
2. Zwaan L, Kok EM, van der Gijp A. Radiology education: a radiology curriculum for all medical students? *Diagnosis (Berl)*. 2017; 4 (3): 185–9. doi: 10.1515/dx-2017-0009.
3. Farmakis SG, Chertoff JD, Straus CM, et al. Perspective: mandatory radiology education for medical students. *Acad Radiol*. 2023; 30 (7): 1500–10. doi: 10.1016/j.acra.2022.10.023.
4. 14. Mariborsko ortopedsko srečanje: Koleno v ortopediji; 2018 Nov 9; Maribor; Maribor: Univerzitetni klinični center; 2018; 13–22.
5. Gottsegen CJ, Eyer BA, White EA, et al. Avulsion fractures of the knee: imaging findings and clinical significance. *Radiographics*. 2008; 28 (6): 1755–70. doi: 10.1148/rg.286085503.
6. Murphy A, Hartley L. Knee radiograph (an approach). *Radiopaedia.org* [internet]. 2014 [citirano 2023 Sep 12]. Dosegljivo na: <https://radiopaedia.org/articles/knee-radiograph-an-approach>
7. Martinoli C. Musculoskeletal ultrasound: technical guidelines. *Insights Imaging*. 2010; 1 (3): 99–141. doi: 10.1007/s13244-010-0032-9.
8. 14. Mariborsko ortopedsko srečanje: Koleno v ortopediji; 2018 Nov 9; Maribor; Maribor: Univerzitetni klinični center; 2018; 53–58.
9. Broder J. *Diagnostic Imaging for the Emergency Physician*. Elsevier, 2011.
10. Chien A, Weaver JS, Kinne E, et al. Magnetic resonance imaging of the knee. *Pol J Radiol*. 2020; 85 (1): e509–31. doi: 10.5114/pjr.2020.99415.
11. Sodhi N, Jacofsky DJ, Chee A, et al. Benefits of CT scanning for the management of knee arthritis and arthroplasty. *J Knee Surg*. 2021; 34 (12): 1296–303. doi: 10.1055/s-0040-1708041.
12. Dekleva A, Lenart I, Širca A, et al. *Anatomija*. Ljubljana: Rangus; 1986.
13. Lopes C, Vilaca A, Rocha C, et al. Knee positioning systems for X-ray environment: a literature review. *Phys Eng Sci Med*. 2023; 46 (1): 45–55. doi: 10.1007/s13246-023-01221-y.
14. Gray H. *Gray's anatomy*. 41 ed. London: Arcturus Publishing; 2013.
15. Hash TW. Magnetic resonance imaging of the knee. *Sports Health*. 2013; 5 (1): 78–107. doi: 10.1177/1941738112468416.
16. Chhabra A, Subhawong TK, Carrino JA. A systematised MRI approach to evaluating the patellofemoral joint. *Skeletal Radiol*. 2011; 40 (4): 375–87. doi: 10.1007/s00256-010-0909-1.
17. Gimber LH, Hardy JC, Melville DM, et al. Normal magnetic resonance imaging anatomy of the capsular ligamentous supporting structures of the knee. *Can Assoc Radiol J*. 2016; 67 (4): 356–67. doi: 10.1016/j.carj.2015.11.004.
18. Crim J, Manaster BJ, Rosenberg Z. *Imaging Anatomy: knee, ankle, foot*. 2 ed. Elsevier; 2017.
19. Gottsegen CJ, Eyer BA, White EA, et al. Avulsion Fractures of the Knee: Imaging Findings and Clinical Significance. *RadioGraphics*. 2008; 28 (6): 1755–1770. doi: 10.1148/rg.286085503.
20. Goslar T, Veselko M. Vloga medialnega patelofemoralnega ligamenta pri stabilizaciji pogačice v patelofemoralnem sklepu in načini rekonstrukcije patelofemoralnega ligamenta. *Med Razgl*. 2007; 46 (4): 321–8.

Tjaša Kitanovski¹, Jurica Grzelja², Domen Plut³

Večžariščni infantilni jetrni hemangiom – prikaz primera

Multifocal Infantile Hepatic Hemangioma – A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: otrok, hemangiom, jetra, radiološka diagnostika

Infantilni hemangiomi so žilni tumorji, ki se najpogosteje pojavljajo na koži dojenčka, med notranjimi organi pa so najpogosteje prizadeta jetra. Običajno so povsem asimptomatski, lahko pa povzročajo hudo klinično sliko srčnega popuščanja v prvih šestih mesecih življenja. UZ in MR so nam v pomoč pri prikazu lezij, oceni njihove velikosti, številčnosti in lokacije. Pomembno je, da s preiskavami predvsem izključimo jetrne malignome otrok (kot sta hepatoblastom in metastatski nevroblastom). Simptomatske hemangiome začnemo zdraviti s propranololom, ki učinkovito zmanjša velikost tumorja in simptome, ki jih ta povzroča. V primeru neodzivnosti na zdravljenje z zdravili ali življenjske ogroženosti razmislimo tudi o uporabi embolizacije ali presaditvi jeter.

V članku predstavljamo primer šestmesečne deklice, ki je prišla v bolnišnico z znaki srčnega popuščanja, v Klinični center pa zaradi dodatne diagnostike srčnega popuščanja. S slikovnimi preiskavami smo odkrili številne jetrne spremembe, skladne z diagnozo večžariščnega infantilnega jetrnega hemangioma, ki je zaradi povečanega pretoka krvi skozi spremembe povzročil hemodinamsko obremenitev srca in srčno popuščanje. Deklica je pričela zdravljenje s propranololom in kortikosteroidi, po katerem je prišlo do kliničnega izboljšanja in regresije večžariščnega infantilnega jetrnega hemangioma.

ABSTRACT

KEY WORDS: child, hemangioma, liver, diagnostic radiology

Infantile hemangiomas are vascular tumors that commonly occur on an infant's skin, but can also affect internal organs, with the liver being the most frequently affected. Typically, they are asymptomatic, but they can lead to life-threatening congestive heart failure within the first six months of life. Ultrasound and MRI are helpful in visualizing the lesions, assessing their size, number, and location, which helps with excluding liver malignancies in children, such as hepatoblastoma and metastatic neuroblastoma. Symptomatic hemangiomas are usually treated with propranolol, which effectively reduces the size of the tumor and alleviates its symptoms. In cases of unresponsiveness to the medical

¹ Tjaša Kitanovski, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; tjasa.kitanovski@gmail.com

² Jurica Grzelja, dr. med., Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički center Zagreb, Kišpatičeva ulica 12, 10000 Zagreb, Hrvaška

³ doc. dr. Domen Plut, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

treatment or life-threatening situations, embolization or liver transplantation may be considered.

We present a case of a six-month-old girl, presenting with signs of congestive heart failure, who was admitted to the hospital for additional diagnostics. Through imaging studies, multiple liver changes were identified, consistent with the diagnosis of multifocal infantile hepatic hemangioma, which, due to increased blood flow through the liver, resulted in cardiac overload and congestive heart failure. Treatment with propranolol was initiated, leading to clinical improvement and regression of the infantile hepatic hemangioma.

UVOD

Hemangiomi so pogosti benigni žilni tumorji otrok, ki se pojavljajo predvsem na koži, lahko pa jih najdemo tudi v jetrih ali drugih notranjih organih. Glede na klinični potek in vzrok nastanka jih delimo na infantilne hemangiome (IH) in kongenitalne hemangiome, ki so redkejši. IH nastanejo v prvem letu po rojstvu, v 85 % jih odkrijemo pred starostjo šestih mesecev. Pojavljajo se pri 4–10 % otrok, pogostejše pri deklicah in nedonošenčkih (1). Jetrni infantilni hemangiomi (angl. *infantile hepatic hemangioma*, IHH) so večinoma asimptomatski in jih odkrijemo šele naključno pri UZ-preiskavi. Kljub svoji benigni naravi lahko v redkih primerih povzročajo življenjsko ogrožajoča stanja, zato predstavljajo pomemben dejavnik tveganja za perinatalno obolenost in umrljivost (1, 2).

INFANTILNI JETRNI HEMANGIOMI

IHH so najpogostejši benigni tumorji jeter otrok. Ocenjuje se, da se pojavljajo pri 1 na 200.000 otrok letno (3). Najverjetneje nastanejo zaradi hipoksičnega stresa, ki vodi v moteno uravnavanje angiogeneze in razvoj tumorja (1, 4). Dejavniki tveganja za razvoj IHH še niso popolnoma znani, večina avtorjev pa jih povezuje z nizko porodno težo in nedonošenostjo otroka ter pozitivno družinsko anamnezo (5).

IHH ima dve razvojni obdobji – obdobje proliferacije, ki nastopi v prvih 18 mesecih življenja, in obdobje involucije, ki traja do popolnega izginotja tumorja, kar veči-

noma nastopi do osmega leta starosti (1). Za obdobje proliferacije je značilna neoangiogeneza, z razvojem močnih prehranjevalnih arterij in odvodnih ven, ter nastankom nizkoupornih sinusoidnih prostorov v hemangiomu. Tovrstna zgradba lahko pripelje do hemodinamsko pomembnega arteriovenskega (AV) spoja, ki lahko vodi v nastanek srčnega popuščanja. V fazi involucije se žilni prostori nato razširijo in dobijo značilen kavernozi videz (1).

Glede na obseg prizadetosti jetrnega tkiva jih delimo na žariščne, večžariščne in difuzne. Delitev je pomembna za nadaljnje spremljanje in vodenje bolnikov, saj difuzni in večžariščni IHH predstavljajo večje tveganje za resne zaplete, medtem ko so žariščni IHH večinoma asimptomatski in so relativno pogosta naključna UZ-najdba (5). Patognomonično za IHH je, da se pozitivno obarvajo pri imunohistokemijski reakciji na prenašalec glukoze tipa 1 (angl. *glucose transporter type 1*, GLUT-1), s čimer jih lahko ločimo od drugih jetrnih sprememb (2, 6, 7).

Klinična slika

IHH so običajno asimptomatski in jih odkrijemo povsem naključno ob UZ-preiskavi trebuha. Zaradi svoje velikosti lahko povzročijo povečanje jeter (hepatomegalija), ki se kaže s povečanim in napetim trebuškom otroka, kar je najpogostejša klinična manifestacija. V laboratorijskih izvidih običajno ni odstopanj, redko povzročajo anemijo in občasno hiperbilirubinemijo (7).

Žariščni IHH so najpogostejša oblika IHH, ki redko povzroča težave. Večžariščni in še posebej difuzni IHH preraščajo večji del jetrnega parenhima, zato so pogostejše simptomatski in povzročajo razne zaplete. Klinična slika otroka se lahko kaže z izrazito povečanimi jetri, ki pritiskajo na priležne strukture (na prsno votlino, spodnjo votlo veno in druge trebušne organe), kar lahko vodi v nastanek utesnitvenega sindroma trebuha, z njim povezano dihalno stisko in večorgansko odpoved (5, 7). Ob večjem AV ali portalno-venskem spoju v tumorju pride do hemodinamske obremenitve srca, ki vodi v razvoj srčnega popuščanja (5, 7). Difuzni IHH lahko proizvajajo tudi večje količine jodotironin dejodinaze tipa 3, ki inaktivira tiroksin (T4) in povzroča hipotirozo, kar moti normalen razvoj otroka (1).

IHH v več kot 60 %, predvsem pri večžariščnih in difuznih oblikah, spremljajo tudi hemangiomi kože (5).

Diagnostični pristop

Diagnozo postavimo na osnovi anamneze, kliničnega pregleda in slikovnih preiskav (2). Pri simptomatskih otrocih, pri katerih klinično sumimo na spremembo v jetrih, in pri otrocih, ki imajo prisotnih vsaj pet hemangiomov kože, se kot prvo slikovno metodo priporoča UZ jeter (8). Pri UZ uporabimo tudi doplersko tehniko pregledovanja, s katero lahko natančneje opredelimo ožiljenost tumorja, kar je načeloma dovolj povedno za postavitev diagnoze (2). Značilen UZ-videz IHH je dobro zamejena kroglasta hipoehogena, hiperehogena ali heterogena tvorba z močno prekravljenostjo, vidno pri doplerski preiskavi. Lahko je posamična, večžariščna ali difuzno razpršena po celotnih jetrih (5).

Za dodatno oceno in dokončno postavitev diagnoze opravimo še UZ-pregled ob uporabi intravenskega kontrastnega sredstva (KS) (angl. *contrast enhanced ultrasound*, CEUS) ali MR jeter (2).

MR-slikanje pri otrocih zaradi odsotnosti ionizirajočega sevanja uporabljamo

pogostejše kot CT-preiskavo. Za MR značilen izgled IHH je dobro omejena jetrna sprememba, ki je na T1-poudarjenem slikanju hipointenzivna zaradi vsebnosti hemosiderina, na T2-poudarjenem slikanju pa hiperintenzivna zaradi mnogih žilnih prostorov v notranjosti tumorja. Občasno je tudi različne intenzitete zaradi področij krvavitve, nekroze, fibroze in kalcinacij v notranjosti tumorja. Po dodatku KS je pri MR-preiskavi za hemangiome značilna periferna ojačitev signala s postopnim obarvanjem sredine spremembe (centripetalno barvanje) in zadrževanje KS v poznih fazah slikanja (slika 4). Odsotnost žilne invazije in limfadenopatije dodatno nakazujeta benignost spremembe (6, 9).

Za biopsijo spremembe se načeloma ne odločamo, saj gre za invazivno metodo, ki zaradi značilnega izgleda tumorja pri radioloških preiskavah s KS pogosto ni potrebna. V poštev pride predvsem pri atipičnem izgledu IHH za izključitev malignoma (5).

IHH je po postavitvi diagnoze treba redno spremljati z UZ trebuha vsaj eno leto oz. do popolne regresije, sprva v intervalih na dva tedna, ki jih ob stabilnem stanju ali manjšanju tumorja lahko podaljšujemo (2).

Zdravljenje

Večina IHH predstavlja asimptomatske žariščne hemangiome, ki zelo redko povzročajo težave in v večini primerov spontano regradirajo. Za zdravljenje se tako odločamo le ob nastanku zapletov, ki pa so pogostejši v primeru večžariščnih in difuznih sprememb (5, 8). Včasih so za zdravljenje IHH priporočali predvsem kortikosteroide, ki pa jih je zaradi manjšega števila resnih stranskih učinkov v zadnjih letih zamenjal propranolol, ali pa kombinacija zdravljenja propranolola s kortikosteroidi. Propranolol pospeši zmanjšanje in involucijo spremembe. Po uvedbi propranolola v zdravljenje IHH se je znatno zmanjšalo število potrebnih interventnih in kirurških posegov za zdravljenje IHH (5, 7).

Kadar srčnega popuščanja in drugih težjih zapletov kljub maksimalnemu farmakološkemu zdravljenju ne moremo obvladati, se odločimo za znotrajžilno ali kirurško zdravljenje (2, 5, 7).

Poleg samega tumorja zdravimo tudi zaplete, ki jih povzroča (npr. ob nastanku hipotiroze uporabljamo nadomestke ščitničnih hormonov) (5).

PRIKAZ PRIMERA

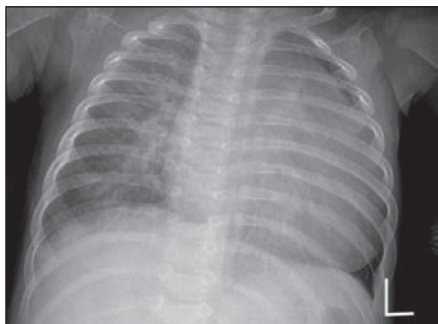
Starši so k zdravniku pripeljali šestmesečno deklico z vztrajajočim kašljem, hitrejšim dihanjem in utrudljivostjo pri joku. Ob pregledu je imela na koži prsnega koša viden večji hemangiom, ob avskultaciji srca pa nad celotnim prekordijem slišen sistolni šum. V laboratorijskih izvidih so izstopale povišane vrednosti N-terminalnega konca natriuretskega peptida tipa pro B in blago povišan ščitnico spodbujajoči hormon (angl. *thyroid stimulating hormone*, TSH) ob normalnih vrednostih ščitničnih hormonov. Zaradi suma na srčno napako so deklici opravili RTG prsnih organov (RTG pc) in UZ srca. Na RTG pc so bili prisotni radiološki znaki srčnega popuščanja (slika 1), na UZ srca pa so ugotovili srčno popuščanje s pove-

čanim iztisnim deležem in pljučno hipertenzijo zaradi povečanega pretoka krvi skozi pljuča. Deklica je bila napotena na nadaljnjo obravnavo v Univerzitetni klinični center Zagreb.

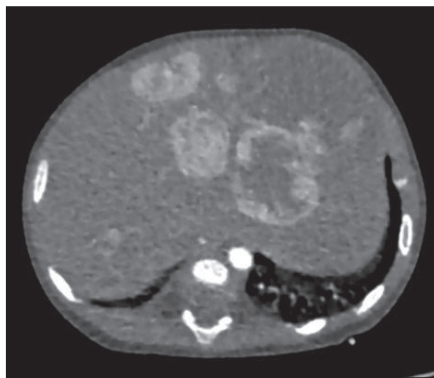
V kliničnem centru so ji zaradi suma na srčno napako opravili CT-angiografsko slikanje srca, ki je prikazalo povečano srce in znake srčnega popuščanja, strukturnih nepravilnosti, ki bi pojasnile vzrok, pa ni bilo videti. Pri preiskavi so bila delno prikazana tudi jetra, kjer so bile vidne številne žariščne lezije, ki jih ni bilo mogoče natančno opredeliti, saj je bilo slikanje opravljeno le v eni fazi (slika 2).

Za opredelitev naključno odkritih sprememb v jetrih so deklici dodatno opravili UZ trebuha (slika 3). Vidna so bila povečana jetra s številnimi dobro zamejenimi okroglimi spremembami, hipoehogenimi glede na jetni parenhim in razširjene hepatične vene. Spremembe so bile po strukturi heterogene, vsebovale so več cistično razširjenih prostorov, na dopplerski UZ-preiskavi so bile močno prekrvavljene.

Glede na UZ-lastnosti sprememb je bil postavljen sum na večžariščni IHH. Za dokončno opredelitev so deklici opravili še



Slika 1. Rentgensko slikanje prsnih organov pri šestmesečni deklici z večžariščnim infantilnim hemangiomom. Na sliki je vidno povečano srce, ki sega do levega lateralnega roba prsnega koša. Prisotni so znaki povečanega pretoka skozi pljučno arterijsko žilje (razširjene osrednje pljučne arterije, prerazporeditev pljučnega krvnega obtoka v zgornje dele pljuč) in blag intersticijski edem pljuč (zadebeljen pljučni intersticij).



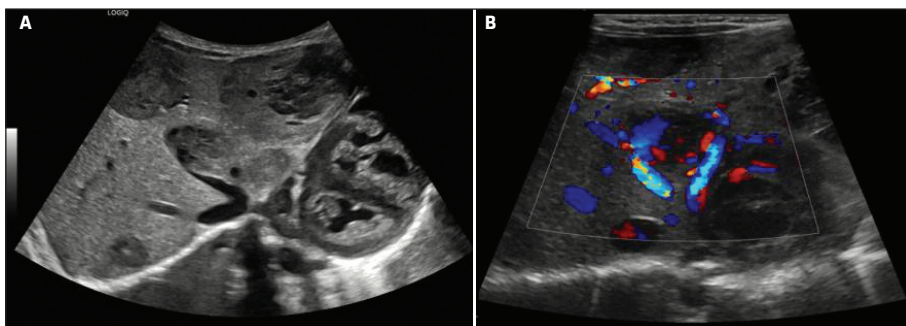
Slika 2. Aksialni prerez jeter na CT-slikanju s kontrastnim sredstvom pri šestmesečni deklici z večžariščnim infantilnim hemangiomom. Slika prikazuje povečana jetra s številnimi okroglimi lezijami, ki se že v arterijski fazi po aplikaciji kontrastnega sredstva močno obarvajo.

MR-slikanje trebuha s KS (slika 4), ki je diagnozo dokončno potrdilo. Določili smo tudi nivo tumorskega označevalca α -fetoproteina (AFP) za izključitev malignoma, ki pa ni bil povišan.

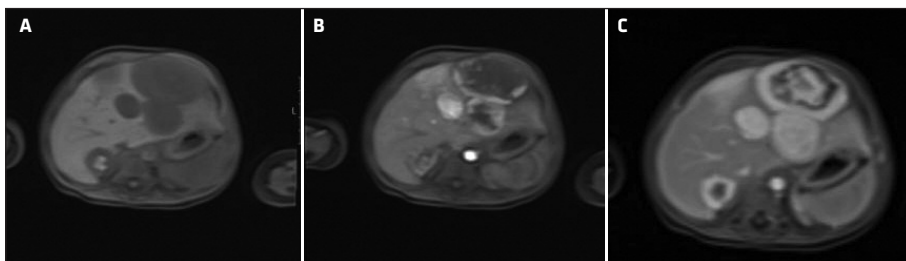
Zaradi prisotnih znakov srčnega popuščanja smo pri deklici uvedli zdravljenje s propranololom v kombinaciji s prednizolonom. Kot podporno zdravljenje je poleg opisanih zdravil zaradi izrazite simptomatike srčnega popuščanja prejela tudi diuretično zdravljenje s furozemidom, hidrokortiazidom in spironolaktonom ter digoksin. Zaradi zdravljenja s kortikosteroidi je prejela tudi zaviralce histaminskih receptorjev 2 (H_2) in vitamin D_3 .

Na kontrolnem pregledu po dvomesečnem zdravljenju so starši povedali, da je deklica telesno bolj aktivna, lažje diha in se le občasno močno prežnoji. Kontrolni UZ trebuha je pokazal regresijo IHH za okoli 30 %. Izboljšanje je bilo zaznano tudi na kardiološkem pregledu; pljučna hipertenzija in obremenitev desnega srca sta bili manj izraženi.

Na pregledu pri pediatričnem gastroenterologu v devetem mesecu starosti so opisali, da se je deključino prehransko stanje izboljšalo in da primerno pridobiva na telesni teži (50. percentila za starost in spol), bila pa je nekoliko nižja od sovrstnikov (10. percentila za starost in spol). Zaradi



Slika 3. UZ-posnetka jeter pri šestmesečni deklici z večžariščnim infantilnim hemangiomom. A – multipli hemangiomi v desnem jetrnem režnju. Spremembe so videti heterogeno, dobro omejene in hipoehogene glede na jetrni parenhim. Nekatere izmed sprememb vsebujejo tudi cistične prostore in manjša hiperehoga področja (kalcinacije). B – dopplerska UZ-preiskava, ki prikaže izrazito močno prekrvavitve tumor-skih sprememb, značilno za žilne tumorje.



Slika 4. MR-posnetek jeter (T1-poudarjena sekvenca v aksialni ravnini po dodatku kontrastnega sredstva) pri šestmesečni deklici z večžariščnim infantilnim hemangiomom. A – večžariščne dobro omejene spremembe v jetrih, ki so na nativnem MR-posnetku videti hipointenzivno glede na jetrni parenhim. B in C – spremembe po dodatku kontrastnega sredstva. B – značilno kopičenje kontrastnega sredstva ob robovih spremembe v zgodnjih fazah slikanja. C – centripetalno polnjenje s kontrastnim sredstvom v pozni fazi slikanja.

zmanjšanja sprememb v jetrih in želje, da bi se izognili negativnim vplivom na dekliničin razvoj, so se odločili postopno ukiniti odmerek kortikosteroidov.

RAZPRAVA

Pri deklici je bil sum na večžariščni IHH postavljen na UZ in UZ-dopplerski preiskavi jeter. Večžariščna prezentacija je redka oblika IHH, ki se pojavi pri 10–20 % otrok z IHH. Ob diagnozi je 90 % bolnikov mlajših od šest mesecev. V polovici primerov se pojavlja skupaj s kožnimi IH. V opisanem primeru je imela deklica manj kot pet kožnih IH, torej pod mejo, pri kateri bi po smernicah svetovali izvedbo UZ jeter. Z diagnozo IHH je bilo skladno tudi deklinično srčno popuščanje (9).

Najpogostejši vzrok srčnega popuščanja pri otrocih predstavljajo prirojene srčne napake (PSN), na kar so zaradi prisotnih simptomov srčnega popuščanja pri deklici pomislili tudi v Univerzitetnem kliničnem centru Zagreb. Diagnozo PSN so želeli potrditi s pomočjo UZ in CT-preiskave srca, s slednjo so naključno odkrili spremembe v jetrih. Da bi se izognili izpostavljenosti deklice ionizirajočemu sevanju, bi lahko za izključitev izvensrčnih vzrokov hemodinamske obremenitve pred CT-slikanjem srca opravili UZ trebuha in glave. Preiskavi lahko prikažeta žilne nepravilnosti (kot npr. hemangiome), anomalijo vene Galeni, AV fistule ipd., ki so pomembni izvensrčni vzroki hemodinamske obremenitve srca (8).

Za opredelitev jetrnih sprememb so deklici opravili UZ trebuha z dopplersko metodo, ki je pokazal za hemangiome značilno obarvanje (slika 3). Ker se podobne spremembe lahko pojavljajo tudi pri drugih benignih in malignih tumorjih, je bilo pri deklici treba opraviti dodatne preiskave. Najboljša diagnostična metoda za potrditev diagnoze IHH je MR s KS, ki nam poda natančne podatke o mestu, velikosti in ožiljenosti sprememb (6, 8, 9).

Pri številnih dobro omejenih jetrnih spremembah, ki se na MR-preiskavi hitro in intenzivno obarvajo s KS, je večžariščni IHH najverjetnejša diagnoza. Na slikanju so bile vidne tudi ostale opisane značilnosti IHH (slika 4) (6).

IHH moramo na MR s KS ločiti predvsem od hepatoblastoma in metastatskega nevroblastoma, ki sta najpogostejša malignoma v jetrih otrok. Radiološko se hepatoblastom od IHH razlikuje predvsem na T2-poudarjeni sekvenci. Malignom je sprva na slikanju videti heterogeno, po dodatku KS pa kontrast kopiči nehomogeno in počasneje kot IHH. Zaradi infiltrativne rasti ima tudi neostro omejene robove. Metastaze nevroblastoma se prav tako po aplikaciji KS nehomogeno obarvajo (6).

Značilen radiološki videz in prekrvavitve IHH običajno zadoščata za postavitev diagnoze, v primeru majhnega in povsem solidnega tumorja pa ločitev od malignoma le s slikovno diagnostiko ni možna. Takrat si lahko dodatno pomagamo z laboratorijskimi preiskavami, saj so za hepatoblastom značilne visoke vrednosti AFP v serumu, za nevroblastom pa povišane vrednosti kateholaminov v urinu (2). V nejasnih primerih, predvsem pri atipičnem videzu spremembe, lahko dodatno opravimo še jetrno biopsijo in tkivo obarvamo na prisotnost GLUT-1, značilnega za IH. Metoda se rutinsko ne izvaja, saj zaradi svoje močne ožiljenosti biopsija predstavlja veliko tveganje za krvavitve. V predstavljenem primeru biopsija ni bila potrebna, saj je MR s KS potrdila značilen vzorec obarvanja IHH (6, 10).

Zaradi znakov srčnega popuščanja je deklica pričela z zdravljenjem s propranololom v kombinaciji s prednizolonom. Propranolol glede na podatke iz literature učinkovito zmanjša IHH pri 86 % bolnikov, če se zdravljenje začne dovolj zgodaj (v fazi proliferacije), pa kar pri 95 %. Ob zdravljenju s propranololom se tumor zmanjša za polovico v 6–8 mesecih (11). Resni stranski

učinki propranolola so v literaturi opisani redko, vseeno pa je priporočeno 1–2 uri po prvem odmerku preveriti srčni utrip, krvni pritisk in krvni sladkor ter postopno uvažati zdravlilo do terapevtskega odmerka (12). V primeru, da se na zdravljenje s propranololom IHH pri deklici ne bi odzval, bi kot nadomestno zdravljenje uporabili kirurške in intervencijske tehnike (npr. ligacija jetrne arterije, embolizacija, transplantacija jeter) (5).

Pri 10–20 % IHH lahko kljub optimalnemu farmakološkemu zdravljenju pride do smrtno nevarnih zapletov (utesnitveni sindrom trebuha, napredovalo srčno popuščanje, jetrna odpoved idr.), ki potrebujejo takojšnje intenzivno zdravljenje (3). Takrat pride v poštev intervencijsko zdravljenje z embolizacijo večjih hemangiomov, saj zaradi akutne ogroženosti življenja otroka nimamo dovolj časa za doseg zadostnega učinka zdravil. Čeprav metoda ni kurativna, pripomore k hitremu izboljšanju simptomov srčnega popuščanja in drugih kritičnih zapletov (utesnitveni sindrom trebuha) ter se uporablja kot adjuvantno zdravljenje propranololu. Pred embolizacijo je treba opraviti arteriografijo jetrnih sprememb. Najpogostejši zaplet po posegu je vročinsko stanje, obstaja pa tudi nizko tveganje za razvoj jetrne nekroze (13). Podatki o uspešnosti te metode so skopi, v raziskavah jo opisujejo kot 100-% tehnično uspešno, klinična uspešnost pa se med poročili razlikuje; odvisna je od lokacije, velikosti in značilnosti hemangioma ter od splošnega zdravstvenega stanja bolnika. Večino primerov IHH lahko vseeno obvladamo s kombinacijo propranolola in embolizacije (13, 14).

Kirurška resekcija jeter pri nas ni zdravljenje izbora, v določenih tujih centrih pa je prva izbira zdravljenja resektabilnih IHH, še posebej v primeru povišanih vrednosti AFP, za izključitev jetrnega maligno-

ma. Resekcija jeter je uspešna pri 90 % bolnikov, predstavlja pa povečano tveganje za krvavitev (2, 10).

Ob nastanku dihalne odpovedi in napredujočega srčnega popuščanja, skupaj s trombocitopenijo in koagulopatijo, razmislimo tudi o popolni kirurški odstranitvi jeter in presaditvi jeter, ki pa sta tvegana posega s pogostimi večjimi zapleti po kirurškem posegu in visoko smrtnostjo, zato se uporabljata kot zadnja metoda zdravljenja po neuspehu vseh prej opisanih načinov zdravljenja (5, 10, 15).

ZAKLJUČEK

IHH je redka, a kljub temu najpogostejša benigna jetrna tvorba pri otrocih, ki lahko zaradi prisotnosti večjega krvnega spoja v tumorju povzroči življenjsko nevarne zaplete; pri deklici v opisanem primeru je večžariščni IHH privedel do nastanka srčnega popuščanja.

Zaradi suma na prirojeno srčno napako smo deklici sprva opravili UZ srca, ki ni pojasnil vzroka srčnega popuščanja, in CT-preiskavo srca, kjer so bile naključno vidne multiple spremembe v jetrih. Po izključitvi prirojene srčne napake z UZ srca bi pri deklici pred CT-preiskavo srca lahko opravili UZ glave in trebuha za izključitev izvensrčnih vzrokov hemodinamske obremenitve. Diagnozo večžariščnega IHH smo potrdili s pomočjo slikovnih preiskav, kot sta UZ z dopplersko metodo in MR s KS, ki sta pokazali za IHH značilne vzorce barvanja in izključila diferencialne diagnoze. Deklica je pričela zdravljenje s propranololom v kombinaciji s kortikosteroidi, kar je po dvome-sečnem zdravljenju privedlo do kliničnega izboljšanja in regresije sprememb v jetrih za 30 %, zato invazivne metode zdravljenja niso bile potrebne. Deklica bo nadaljevala z opisanim zdravljenjem, učinkovitost pa bomo redno spremljali z UZ-pregledi jeter.

LITERATURA

1. Lewis D, Vaidya R. Hepatic Hemangioma [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 [citirano 2023 Apr 30]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518988/>
2. Lah N, Glušič M, Velikonja O, et al. Jetrni hemangiomi pri novorojenčku – pregledni prispevek in retrospektivni pregled kliničnih značilnost bolnikov v obdobju 2010–2020. *Slov pediatr.* 2022; 29 (1): 8–16.
3. Ernst L, Grabhorn E, Brinkert F, et al. Infantile hepatic hemangioma: Avoiding unnecessary invasive procedures. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020; 23 (1): 72.
4. Léauté-Labrèze C, Harper JL, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *The Lancet.* 2017; 390 (10089): 85–94.
5. Gong X, Li Y, Yang K, et al. Infantile hepatic hemangiomas: Looking backwards and forwards. *Precis Clin Med.* 2022; 5 (1).
6. Gnarr M, Behr G, Kitajewski A, et al. History of the infantile hepatic hemangioma: From imaging to generating a differential diagnosis. *World J Clin Pediatr.* 2016; 5 (3): 273–80.
7. Zavras N, Dimopoulou A, Machairas N, et al. Infantile hepatic hemangioma: current state of the art, controversies, and perspectives. *Eur J Pediatr.* 2020; 179 (1): 1–8.
8. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics.* 2019; 143 (1).
9. Wannasai K, Settakorn J, Visrutaratna P, et al. A case of infantile hepatic hemangioendothelioma/hemangioma at maharaj nakorn chiang mai hospital. *Cureus.* 2022; 14 (5): e25240.
10. Long X, Wang Y, Zheng K, et al. Infantile hepatic haemangioendothelioma resection in a newborn: A case report and literature review. *J Int Med Res.* 2020; 48 (7): 030006052093432.
11. Tian R, Liang Y, Wang J, et al. Propranolol for infantile hepatic hemangioendothelioma: Clinical evaluation of drug efficacy and safety using a single-center patient cohort. *Ann Hepatol.* 2020; 19 (5): 530–4.
12. Tsai MC, Liu HC, Yeung CY. Efficacy of infantile hepatic hemangioma with propranolol treatment. *Medicine.* 2019; 98 (4): e14078.
13. Wang L, Song D, Wu C, et al. Infantile hepatic hemangioendothelioma associated with pulmonary artery hypertension and cardiac insufficiency successfully treated with transcatheter arterial embolization and propranolol. *Medicine.* 2020; 99 (24): e20728.
14. Wang L, Li J, Song D, Guo L. Clinical evaluation of transcatheter arterial embolization combined with propranolol orally treatment of infantile hepatic hemangioma. *Pediatr Surg Int.* 2022; 38(8): 1149–55.
15. Grabhorn E, Richter A, Fischer L, et al. Neonates with severe infantile hepatic hemangioendothelioma: Limitations of liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2009; 13 (5): 560–4.

Prispelo 25. 9. 2023

Valentin Sojar^{1*}, Marija Gačič Štötl^{2*}, Matic Bunič^{3*}, Nina Sojar Košorok^{4*},
Nina Turk⁵, Breda Barbič-Žagar⁶

Spremljanje učinkovitosti mikroniziranega diosmina (Flebavena®) pri bolnikih z akutno hemoroidalno boleznijo

Monitoring the Efficacy of Micronized Diosmin (Flebaven®) in Patients with Acute Hemorrhoidal Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mikronizirani diosmin, hemoroidi, akutna hemoroidalna bolezen

IZHODIŠČA. Akutna hemoroidalna bolezen je ena izmed najpogostejših proktoloških bolezni. Najpogosteje se zdravi kirurško (npr. z ligaturo). Zdravljenje z mikroniziranim diosminom kljub njegovi uradni indikaciji še ni tako uveljavljeno. Namen raziskave je bil preučiti učinkovitost zdravljenja z mikroniziranim diosminom (Flebavenom®) pri bolnikih z akutno hemoroidalno boleznijo. **METODE.** V prospektivno opazovalno neintervencijsko raziskavo je bilo vključenih 34 bolnikov s simptomi akutne hemoroidalne bolezni, ki se za kirurški poseg niso odločili. Vključeni bolniki so bili zdravljeni z zdravilom Flebaven® v skladu z redno klinično prakso in odločitvijo raziskovalca. Tekom 15-dnevnega zdravljenja se je trikrat opravilo zajem podatkov o učinkih zdravljenja, in sicer v izhodišču, 7. in 15. dan zdravljenja. **REZULTATI.** Po sedmih dneh zdravljenja je bilo opazno izboljšanje simptomov akutne hemoroidalne bolezni (zmanjšani jakost in pogostost krvavitve, prenehanje krvavitve). 88,9 % bolnikov (N = 27), ki so se udeležili vseh treh zajemov podatkov, je po 15 dneh zdravljenja poročalo o zmanjšanju krvavitve v primerjavi z izhodiščem, zdravnikova ocena resnosti akutne hemoroidalne bolezni pa se je v primerjavi z izhodiščem izboljšala pri 85,2 % bolnikov. Med zdravljenjem so opazili zmanjševanje bolečine v anusu, srbečice in izcedka iz anusa. Na tretjem obisku 42,9 % bolnikov (N = 28) ni več potrebovalo kirurškega posega. Bolniki so zdravljenje dobro prenašali, poročali so le o blagih do zmernih neželenih učinkih, ki so bili večinoma izraženi kot prebavne motnje. **RAZPRAVA.** Flebaven® učinkovito lajša simptome in resnost akutne hemoroidalne bolezni ter morda odloži potrebo po kirurškem posegu.

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorstva.

¹ Prim. Valentin Sojar, dr. med., svet., MBA, FEBS, Iatros – dr. Košorok d.o.o., Parmova ulica 51b, 1000 Ljubljana; valentin.sojar@iatros.si

² Marija Gačič Štötl, dr. med., Iatros – dr. Košorok d.o.o., Parmova ulica 51b, 1000 Ljubljana; marija.gacic-stotl@iatros.si

³ Matic Bunič, dr. med., Iatros – dr. Košorok d.o.o., Parmova ulica 51b, 1000 Ljubljana; matic.bunic@iatros.si

⁴ Nina Sojar Košorok, dr. med., Iatros – dr. Košorok d.o.o., Parmova ulica 51b, 1000 Ljubljana; nina_kosorok@yahoo.com

⁵ Nina Turk, mag. farm., Krka d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8000 Novo mesto; nina.turk@krka.biz

⁶ Breda Barbič-Žagar, dr. med., Krka d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8000 Novo mesto; breda.zagar@krka.biz

ABSTRACT

KEY WORDS: micronized diosmin, hemorrhoids, acute hemorrhoidal disease

BACKGROUND. Acute hemorrhoidal disease, one of the most common proctological diseases, is most often cured by surgical intervention (e.g. ligature). Treatment with micronized diosmin, despite its official indication, is not yet so widespread. The aim of this study was to examine the effectiveness of micronized diosmin (Flebaven®) treatment in the presentation of acute hemorrhoidal disease. **METHODS.** This prospective, observational, non-interventional study included 34 patients with symptoms of acute hemorrhoidal disease who did not opt for surgical intervention. The enrolled patients were treated with Flebaven® in line with regular clinical practice and based on the researcher's decision. Over the course of a 15-day treatment, the results were monitored at three data collection visits (baseline, day 7 and day 15 of the treatment). **RESULTS.** After seven days of treatment, an improvement in acute hemorrhoidal disease symptoms (reduced intensity and frequency of bleeding and cessation of bleeding) was observed. 88.9% of patients (N = 27) who attended all three visits reported a reduction in bleeding from baseline after 15 days of treatment, and the physician's acute hemorrhoidal disease severity assessment improved in 85.2% of patients compared to baseline. A trend of reduction in anal pain, itching and discharge was noted during treatment. At the third visit, 42.9% of patients (N = 28) no longer needed surgical intervention. The patients tolerated the treatment well, with only mild to moderate adverse reactions, mainly expressed as gastrointestinal disturbances. **DISCUSSION.** Flebaven® effectively alleviates symptoms of acute hemorrhoidal disease and severity, potentially postponing the need for surgical intervention.

IZHODIŠČA

Hemoroidalna bolezen je najpogostejša proktološka bolezen. Ocenjena stopnja razširjenosti v populaciji je 4,4 %. Najpogosteje prizadene posameznike, stare med 45 in 65 let (1). Poleg tega se 50 % splošne populacije, starejše od 50 let, srečuje s simptomi, povezanimi s hemoroidalno boleznijo (2).

Za hemoroidalno bolezen je značilen prolaps vnetih in krvavečih žilnih tkiv hemoroidalnega tkiva, ki je povezan z visoko stopnjo ponovitev in velikim bremenom za posameznika (3). Najpogosteje jo spremlja neboleča rektalna krvavitev, ki se pojavi med odvajanjem blata ali takoj po njem. Drugi pogosti simptomi so otekanje, izcedek, draženje kože okrog danke, srbečica in nelagodje. Bolečina je pri nezapleteni hemoroidalni bolezni redka, njena prisotnost pa lahko kaže na druge zdravstvene težave (npr. rano, absces, pudendalno nevralgijo).

Hemoroidalna bolezen je benigna bolezen, njena resnost pa je odvisna od pogostosti simptomov in kako bolnik le-te dojema. Vpliv na bolnikov življenjski slog in kakovost življenja se lahko med posamezniki zelo razlikuje, tudi če imajo podobne simptome (4).

Pri diagnosticiranju hemoroidalne bolezni se je treba osredotočiti na zdravstveno anamnezo, da bi ugotovili simptome, ki kažejo na bolezen, ter na dejavnike tveganja, kot so zaprtje, prehrana z malo vlakninami, sedeč način življenja in nosečnost. Potrditev diagnoze vključuje klinični vizualni pregled anusa in digitalni rektalni pregled ter endoskopsko oceno hemoroidalne bolezni (4).

Goligherjeva klasifikacija razvršča hemoroidalno bolezen v štiri stopnje glede na klinično resnost, odvisno od tega, ali prolapsa ni (stopnja I), ali se je zmanjšal spon-

tano (stopnja II) ali ročno (stopnja III) ter ali je trajen (stopnja IV) (5).

Možnosti zdravljenja hemoroidalne bolezni vključujejo konservativne metode (npr. spremembo prehrane in življenjskega sloga) in zdravljenje z zdravili (npr. venoaktivnimi zdravili, ki so poznana tudi kot flebotoniki, med katere spada mikronizirani diosmin) ter manj invazivne postopke, kot so skleroterapija, elastična ligatura, infrardeča koagulacija, radiofrekvenčna ablacija, ali invazivne kirurške posege. Hemoroidalna bolezen se pogosto ponovi, pri čemer se v raziskavah, ki poročajo o dokazih iz vsakdanje klinične prakse (angl. *real-world evidence*, RWE), poroča o stopnjah ponovitve 0–56,5 % po operaciji ali drugem posegu (3).

Cilj konzervativnega zdravljenja hemoroidalne bolezni je obvladovanje simptomov in ne odpravljanje patofizioloških sprememb. Uravnotežena prehrana z zadostno količino vlaknin in tekočin lahko izboljša konsistenco blata, kar je eden od glavnih ciljev spremembe življenjskega sloga pri konzervativnem zdravljenju. Zaprtje in zlasti trdo blato običajno poslabšata simptome, povezane s hemoroidalnim prolapsom. Izboljšata jih lahko redno odvajanje blata ter izogibanje dolgotrajnemu sedenju na stranišču in napenjanju med poskusi odvajanja (3).

Farmakološko zdravljenje, vključno z naravnimi zdravilnimi učinkovinami, med katere spadajo tudi flavonoidi (flebotoniki ali venoaktivna zdravila), ki se pridobivajo iz rastlin, znatno ublaži simptome hemoroidalne bolezni (krvavitev, bolečino, srbečico, ponoven pojav simptomov). Te učinkovine povečajo venski tonus, izboljšajo limfno drenažo, krepijo stene žil in stabilizirajo prepustnost kapilar. Poleg tega delujejo antioksidativno in protivnetno, s čimer še izboljšajo zaščitno delovanje na žilje. Čeprav mehanizem njihovega delovanja ni povsem pojasnjen, jih bolniki dobro prenašajo. Imajo malo neželenih učinkov,

kot so glavobol, gastrointestinalne težave in občutek mravljinčenja. Delovanje flavonoidov je bilo raziskano z metaanalizo 14 raziskav, ki so vključevale 1514 bolnikov. Ta je pokazala, da se z uporabo flavonoidov za 58 % zmanjša tveganje za poslabšanje simptomov ali dolgotrajne simptome. Poleg tega se opazno zmanjša tveganje za krvavitev, trdovratno bolečino, srbečico in ponovitev simptomov (4, 5).

Pri akutni hemoroidalni bolezni se zdravniki večinoma odločijo za kirurški poseg, npr. ligaturo, ki pa je za bolnika boleča, stresna in neprijetna. Zdravljenje z mikroniziranim diosminom kljub njegovi uradni indikaciji še ni tako zelo uveljavljeno in ga zdravniki redkeje uporabijo. Poleg tega še ni dobro pojasnjeno, kako lahko mikronizirani diosmin zmanjša resnost bolezni in ublaži njene simptome ter s tem odloži kirurški poseg. To razumevanje je ključnega pomena za klinično odločanje in prilagajanje zdravljenja bolniku. Namen te prospektivne neintervencijske opazovalne raziskave je bil dokazati učinkovitost mikroniziranega diosmina pri zdravljenju akutne hemoroidalne bolezni. Cilj je bil zagotoviti podrobna spoznanja, ki bodo lahko podlaga za klinično odločanje na podlagi dokazov, in izboljšati razumevanje terapevtskega potenciala mikroniziranega diosmina pri prilagajanju zdravljenja hemoroidalne bolezni bolniku.

METODE

Raziskava je potekala v Sloveniji v Medicinskem centru Iatros med marcem leta 2021 in julijem leta 2022, v zahtevnem obdobju pandemije koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19). V njej so aktivno sodelovali trije zdravniki. Namen raziskave je bil proučiti vpliv in dokazati učinkovitost zdravila Flebaven® (Krka, d. d., Novo mesto), ki vsebuje aktivno učinkovino mikronizirani diosmin, pri bolnikih z akutno hemoroidalno boleznijo.

V raziskavo smo vključili bolnike obeh spolov, starejše od 18 let, s simptomi akutne hemoroidalne bolezni, navedenimi med terapevtskimi indikacijami v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (Summary of product characteristics, SmPC) Flebaven®, in s krvavitvijo zaradi akutne hemoroidalne bolezni, ki v zadnjih treh mesecih niso bili farmakološko in/ali nefarmakološko zdravljeni zaradi te bolezni in so bili sposobni slediti navodilom v protokolu. Pogoja sta bila še bolnikova prostovoljna privolitev po poučitvi ter privolitev za zbiranje, analizo in obdelavo osebnih podatkov.

V raziskavo so bili vključeni le bolniki, ki so iz osebnega razloga zavrnili predlagano kirurško zdravljenje. Pet vključenih bolnikov je v preteklosti že imelo različne operativne posege, vključno z ligaturami, sklerozacijo, koagulacijo, laserskim posegom in ekscizijo. Poleg tega jih je 32,4 % med raziskavo jemalo zdravila, predvsem antihipertenzive, antitrombotike ter zdravila za zdravljenje bolezni ščitnice in sladkorne bolezni.

Bolniki so zdravnika obiskovali v skladu z redno klinično prakso. Podatki so se zbirali v treh časovnih točkah. Prvi zajem podatkov je bil ob vključitvi bolnika v raziskavo (ob izhodišču). Na drugem zajemu podatkov so bili zbrani podatki z obiska, opravljenega 7. dan zdravljenja (± 1 dan), na tretjem zajemu pa podatki z obiska 15. dan zdravljenja (± 1 dan). Način zbiranja podatkov je izbral raziskovalec glede na stanje v klinični praksi in takratno situacijo s pandemijo COVID-19.

Mikronizirani diosmin je bil vsem bolnikom uveden v skladu s klinično prakso na podlagi zdravnikove odločitve, in sicer na dan njihove vključitve v raziskavo. 73,5 % bolnikov ga je jemalo v obliki tablete po 1.000 mg, 26,5 % pa v obliki tablete po 500 mg. Vsi bolniki so jemali enak dnevni odmerek, in sicer od 1. do vključno 4. dneva zdravljenja 3.000 mg/dan, od 5. do vključno 7. dneva 2.000 mg na dan ter od 8. do vključno 15. dneva 1.000 mg/dan.

V raziskavi smo zbirali demografske podatke, podatke o ocenah simptomov akutne hemoroidalne bolezni, resnosti bolezni, izboljšanju bolezni ter izbranem in sočasnem zdravljenju. Med celotno raziskavo smo spremljali vse neželene dogodke (ND) in zbirali podatke o njih.

Na kontrolnih obiskih smo raziskovalci spremljali učinkovitost zdravljenja tako, da smo ocenili zmanjšanje simptomov AHB (jakosti in pogostosti krvavitve, jakosti občutka srbečice v anusu, jakosti izcedka sluzi, bolnikove resnosti bolezni in izboljšanja stanja bolezni) z opisno lestvico ter (jakosti bolečine v anusu) z vizualno analognostjo lestvico (angl. *visual analog scale*, VAS) 0–10. Glede na bolnikovo informacijo smo jakost krvavitve ocenjevali na podlagi štiristopenjske lestvice (vrednost 0 je pomenila, da je bil bolnik brez krvavitve, vrednost 4 pa, da je bila krvavitev izjemno močna), pogostost krvavitve na podlagi tristopenjske lestvice (0 – krvavitev ni prisotna, 3 – krvavitev je prisotna vsakič ob odvajanju), jakost srbečice na podlagi štiristopenjske lestvice (0 – brez srbečice, 4 – izjemno močna srbečica), jakost izcedka sluzi iz anusa na podlagi štiristopenjske lestvice (0 – brez izcedka sluzi, 4 – izjemno močen izcedek sluzi) in resnost bolezni na podlagi globalnega kliničnega kazalnika resnosti bolezni (Clinical Global Impression – Severity Scale, CGI-S), kjer vrednost 1 pomeni »ni bolan«, vrednost 7 pa »zelo hudo bolan« in izboljšanje bolezni na podlagi globalnega kliničnega kazalnika izboljšanja bolezni (Clinical Global Impression – Improvement Scale, CGI-I), kjer vrednost 1 pomeni »izrazito izboljšanje«, vrednost 7 pa »izrazito poslabšanje«. Za oceno varnostnega profila smo ND spremljali ves čas zdravljenja. Farmakovigilanco ocenjeni in analizirani opazovani neželeni dogodki so bili skupna pogostost ND ter pogostost ND glede na njihovo vrsto in število ali odstotek bolnikov, ki so zaradi ND prekinili zdravljenje. Vse ND smo razvrstili glede na

povezanost z zdravilom, jakost, resnost, čas do začetka pojava, pogostost, potrebo po zdravljenju in pričakovanost.

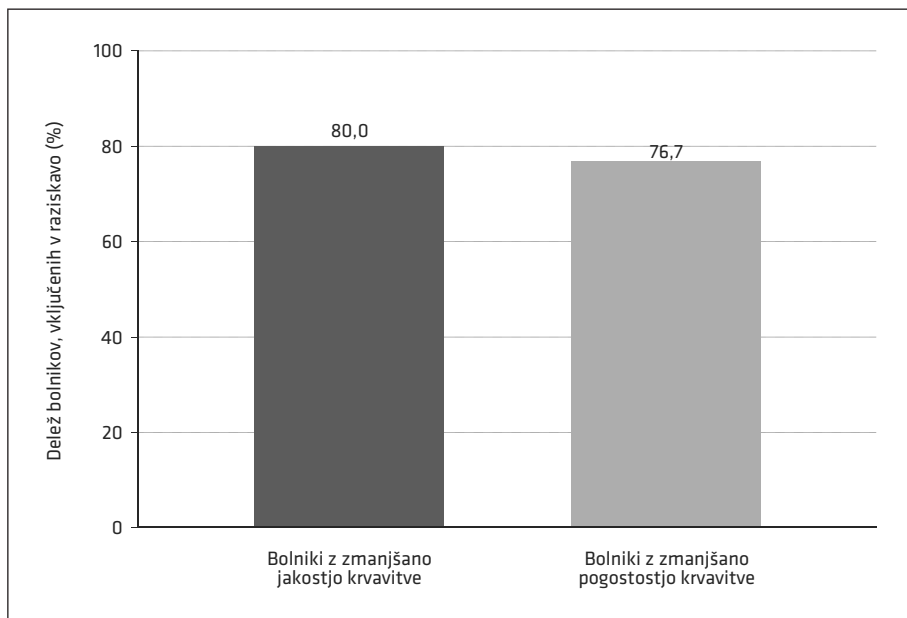
Za številske spremenljivke smo navedli numeruse oz. število bolnikov, ki podatek imajo (N), največjo vrednost, najmanjšo vrednost, povprečje, vzorčni standardni odklon. Za kategorične spremenljivke smo navedli števila in deleže po posameznih kategorijah. Kjer je bilo to mogoče oz. smiselno, smo prikazali števila in deleže manjkajočih vrednosti. Pri navedbi deležev po kategorijah je zaradi zaokroževanja mogoče, da skupna vsota navedenih deležev ni 100 %. Vsota ustreznih nezaokroženih deležev je 100 %. Uporabili nismo nobene metode za nadomeščanje manjkajočih vrednosti. Obravnavali smo vse bolnike, in sicer pri vsaki spremenljivki z numerusom, ki je ustrežal številu bolnikov s konkretnim podatkom. Izračune smo opravili s programom Microsoft Office Excel 2019®, poročilo pa napisali v programu Microsoft Office Word 2019®.

Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko je 14. 7. 2020 izdala pozitivno mnenje za opazovalno raziskavo. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke je pozitivno mnenje za začetek raziskave dala 10. 8. 2020.

REZULTATI

V raziskavo smo vključili 34 bolnikov, in sicer 41,2 % žensk in 58,8 % moških. Povprečna starost je bila $45,6 \pm 13,6$ leta. Na prvem zajemu smo zbrali podatke 34 bolnikov, na drugem zajemu (7. dan) 30 bolnikov, na tretjem zajemu (15. dan) pa 28 bolnikov. Na vseh treh zajemih je bilo 27 bolnikov. Dva bolnika sta na svojo željo predčasno prenehala zdravljenje in nista prišla na tretji zajem – pri eni bolnici so vsi simptomi akutne hemoroidalne bolezni izginili, pri enem bolniku pa so se subjektivno izboljšali.

Opazovana primarna cilja zdravljenja sta bila zmanjšanje jakosti in pogostosti krvavitve. Višje ocene jakosti in pogostosti krvavitve pomenijo večjo resnost bolezni.



Slika 1. Delež bolnikov z doseženima primarnima ciljema sedmi dan zdravljenja glede na izhodiščne podatke (N = 30).

Vsi bolniki, vključeni v raziskavo, so v izhodišču poročali o rektalni krvavitvi. Delež bolnikov, pri katerih se je do sedmega dne zdravljenja z mikroniziranim diosminom zmanjšala jakost krvavitve, je bil 80,0-% (N = 24), delež bolnikov, pri katerih se je zmanjšala pogostost krvavitve, pa 76,7-% (N = 23) (slika 1).

Delež bolnikov, pri katerih je krvavitev do 7. dne zdravljenja z mikroniziranim diosminom popolnoma prenehala, je bil 60,0-%. Izhodiščna povprečna ocenjena jakost bolečine po vizualni analogni lestvici (0–10) se je na drugem zajemu podatkov (7. dan zdravljenja) absolutno zmanjšala za 6, in sicer s povprečno 10 na povprečno 4. Že v izhodišču je bilo brez bolečine 64,7 % bolnikov, zato je bila izhodiščna povprečna jakost bolečine majhna.

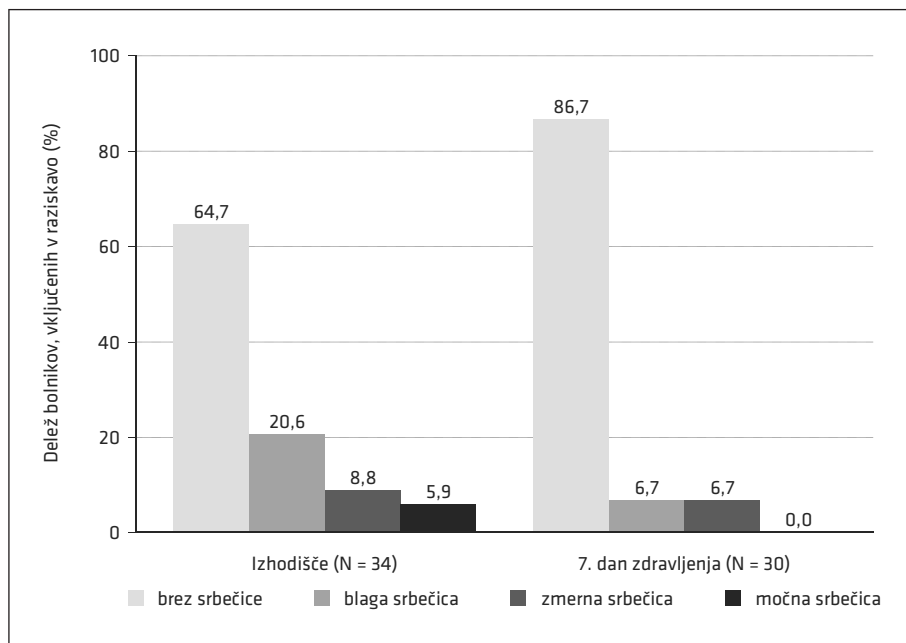
7. dan zdravljenja se je ocena jakosti srbečice v primerjavi z izhodiščem izboljšala pri 33,3 % bolnikov, pri čemer je bilo 64,7 % bolnikov že v izhodišču brez srbečice (slika 2).

7. dan zdravljenja se je ocena izcedka sluzi iz anusa glede na izhodišče izboljšala pri 16,7 % bolnikov. V izhodišču je imelo izcedek 20,5 % bolnikov (N = 7), 7. dan zdravljenja pa le še 6,6 % bolnikov (N = 2).

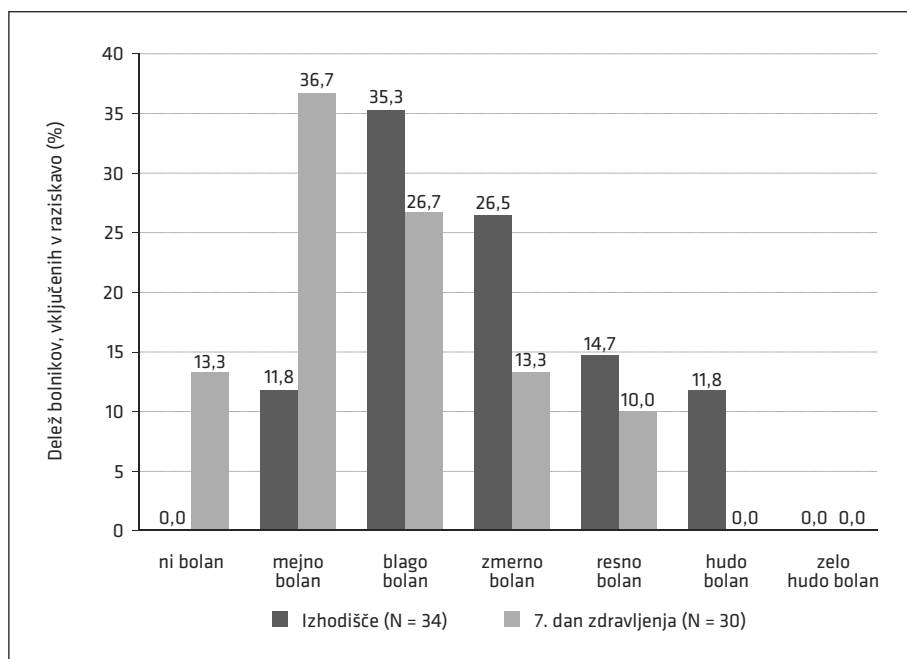
Izboljšanje ocen jakosti bolečine v anusu, srbečice in izcedka sluzi iz anusa je mogoče opredeliti tudi kot zmanjšanje bolečine v anusu, srbečice in izcedka sluzi iz anusa. Višje ocene pomenijo večjo resnost, znižanje ocene pa zmanjšanje resnosti.

7. dan zdravljenja se je zdravnikova ocena resnosti akutne hemoroidalne bolezni izboljšala pri 73,3 % bolnikov (N = 22). Pregled je prikazan na sliki 3. Izboljšanje ocen resnosti bolezni se lahko opredeli tudi kot zmanjšanje resnosti bolezni. Pri 16,7 % bolnikov (N = 5) se je ocena resnosti bolezni izboljšala izrazito, pri 26,7 % (N = 8) srednje in pri 30 % (N = 9) neznatno. Pri 26,7 % bolnikov (N = 8) je stanje ostalo nespremenjeno.

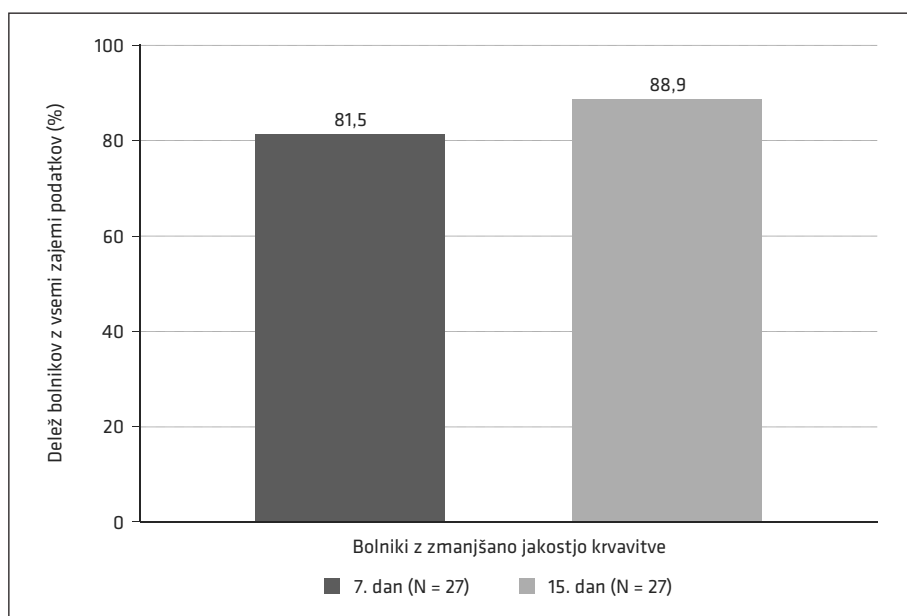
Za skupino bolnikov, ki so bili na vseh treh zajemih podatkov, je bila izvedena



Slika 2. Delež bolnikov z različnimi ocenami jakosti srbečice v izhodišču in sedmi dan zdravljenja.



Slika 3. Delež bolnikov glede na zdravnikovo oceno resnosti akutne hemoroidalne bolezni v izhodišču in sedmi dan zdravljenja.



Slika 4. Delež bolnikov z vsemi zajemi podatkov, pri katerih se je jakost krvavitve sedmi in 15. dan zdravljenja zmanjšala.

dodatna statistična analiza, ki je pokazala dodatno zmanjšanje jakosti krvavitve in izboljšanje zdravnikove ocene resnosti akutne hemoroidalne bolezni. V tej skupini (N = 27) se je po 7 dneh zdravljenja jakost krvavitve v primerjavi z izhodiščem izboljšala pri 81,5 % bolnikov (N = 22), po 15 dneh pa pri 88,9 % bolnikov (N = 24) (slika 4).

Zdravnikova ocena resnosti akutne hemoroidalne bolezni se je po 7 dneh zdravljenja izboljšala pri 74,1 % bolnikov (N = 20), po 15 dneh pa pri 85,7 % bolnikov (N = 23) z vsemi zajemi podatkov (slika 5).

Po 15 dneh zdravljenja z mikroniziranim diosminom je bilo pri 42,9 % bolnikov, ki so prišli na tretji zajem podatkov (N = 28), zdravljenje uspešno in niso potrebovali dodatnega operativnega zdravljenja z namestitvijo ligature.

Varnost zdravljenja smo ocenjevali pri vseh vključenih bolnikih, ki so prejeli vsaj en odmerek mikroniziranega diosmina. Med raziskavo smo zabeležili 14 ND pri 11

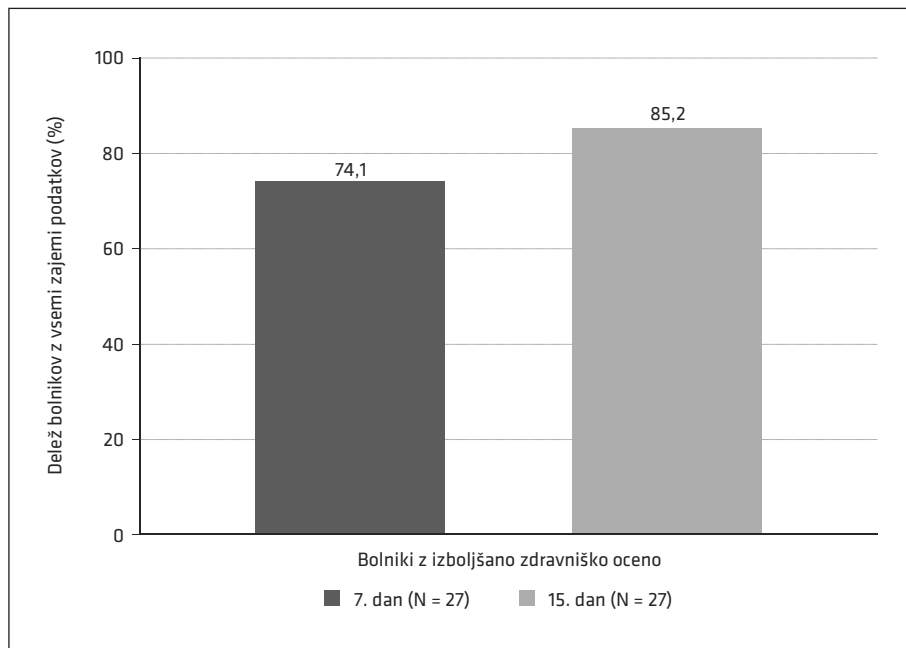
bolnikih (32,4 % vseh vključenih bolnikov). 11 ND pri devetih bolnikih (26,5 %) je bilo zabeleženih kot blagih, ne resnih, vzročno povezanih z zdravilom (neželeni učinki). Za nobenega bolnika ni bil zabeležen resen neželeni učinek.

Najpogostejši neželeni učinek so bile prebavne motnje, kot sta dispepsija in zaprtost. 7. dan zdravljenja je o neželenih učinkih poročalo 8 bolnikov (23,5 %), 15. dan zdravljenja pa trije bolniki (8,9 %).

Od bolnikov, ki so prišli na tretji zajem (N = 28), jih je 89,3 % zdravljenje z mikroniziranim diosminom dobro prenašalo.

RAZPRAVA

Oba opazovana primarna cilja (jakost in pogostost krvavitve) sta se med spremljanjem zdravljenja z mikroniziranim diosminom glede na izhodišče izboljšala. Krvavitev je po sedmih dneh zdravljenja pri 60,0 % bolnikov popolnoma prenehala, pri 80,0 % bolnikov se je zmanjšala jakost



Slika 5. Delež bolnikov z vsemi zajemi podatkov, pri katerih se je zdravnikova ocena resnosti bolezni 7. in 15. dan zdravljenja izboljšala.

krvavitve, pri 76,7 % bolnikov pa pogostost krvavitve. Primerljiva učinkovitost zdravljenja je bila dokazana v raziskavi s 162 bolniki, ki so za zdravljenje akutne hemoroidalne bolezni uporabili mikronizirano prečiščeno flavonoidno frakcijo. Po sedmih dneh zdravljenja so opazili pomembno zmanjšanje krvavitve pri 55,7–61,5 % bolnikov, pri čemer je krvavitev popolnoma prenehala pri polovici vključenih bolnikov (6).

Po sedmih dneh zdravljenja z mikroniziranim diosminom (N = 30) smo opazili tudi izboljšanje vseh sekundarnih ciljev glede na izhodišče. Po zdravnikovi oceni se je resnost akutne hemoroidalne bolezni izboljšala pri 73,3 % bolnikov. Nihče več ni bil uvrščen v kategorijo hudo bolan, pri nobenem bolniku se bolezen ni poslabšala. Pri opazovanih parametrih bolečine v anusu, srbečice in izcedka iz anusa je bil delež bolnikov z omenjenimi simptomi majhen že v izhodišču. To potrjuje simptomatiko akutne hemoroidalne bolezni, ki se v običajni klinični praksi večinoma kaže s krvavitvijo, medtem ko so simptomi, kot so bolečina, srbečica in izcedek, bistveno redkejši (7). Zaradi majhnega deleža bolnikov z bolečino v anusu, srbečico in izcedkom iz anusa je interpretacija rezultatov po sedmih dneh zdravljenja z mikroniziranim diosminom omejena. Vseeno pa smo zaznali izboljšanje simptomov akutne hemoroidalne bolezni pri bolnikih z bolečino v anusu, srbečico ali izcedkom iz anusa glede na izhodišče.

Analiza skupine 27 bolnikov, ki so bili na vseh treh zajemih podatkov, je pokazala še dodatno izboljšanje rezultatov zdravljenja po 15 dneh v primerjavi s 7 dnevi. Jakost krvavitve se je po 7 dneh zdravljenja zmanjšala pri 81,5 % bolnikov, po 15 dneh pa še pri dodatnih 7,4 % bolnikov, skupno pri 88,9 % bolnikov v primerjavi z obdobjem pred začetkom zdravljenja. Ocena resnosti bolezni se je po 7 dneh zdravljenja izboljšala pri 74,1 % bolnikov, pri 15-dnev-

nem zdravljenju pa še pri dodatnih 11,1 % bolnikov, skupno pri 85,2 % bolnikov.

V vsakdanji klinični praksi bi vsem bolnikom, ki so bili vključeni v raziskavo, že ob prvem obisku predlagali kirurški poseg. Izjema bi bili bolniki z medicinsko kontraindikacijo (npr. antikoagulacijskim zdravljenjem) ali bolniki, ki bi kirurškemu posegu nasprotovali iz osebnega razloga. V raziskavo so bili vključeni le bolniki, ki se za kirurški poseg niso odločili iz osebnega razloga. Zdravljenje z mikroniziranim diosminom je bilo uspešno pri 42,9 % bolnikov, saj po 15 dneh zdravljenja niso potrebovali dodatnega operativnega zdravljenja z namestitvijo ligature oz. drugega kirurškega posega. Poleg tega so raziskovalci pri bolnikih, zdravljenih z mikroniziranim diosminom, na kliničnem pregledu, ki je vključeval tudi endoskopsko oceno akutne hemoroidalne bolezni, opazili manj hiperemije in vnetja. Ocena je seveda subjektivna, vendar za izkušenega zdravnika na kliniki dovolj zanesljiva, da potrdi spremembo.

Bolniki, vključeni v raziskavo, so zdravljenje z zdravilom Flebaven® dobro prenašali. Med raziskavo smo pri 26,5 % bolnikov zabeležili neželene učinke zdravljenja. Večinoma so bili blagi, najpogostejše izraženi kot prebavne motnje (dispepsija, zaprtost). 15. dan zdravljenja so o neželenih učinkih poročali le še trije bolniki. Od bolnikov, ki so prišli na tretji zajem podatkov, jih je 89,3 % zdravljenje z zdravilom Flebaven® dobro prenašalo. Podoben varnostni profil zdravila Flebaven® je bil zabeležen tudi v klinični raziskavi, v kateri sta se ocenjevali učinkovitost in varnost zdravila Flebaven® pri bolnikih s kronično vensko boleznijo (8).

Glavna prednost raziskave je, da je vključevala oceno učinkovitosti in varnosti zdravljenja hemoroidalne bolezni z mikroniziranim diosminom v vsakdanji klinični praksi. Ker je na tem kliničnem področju v strokovno pregledani literaturi objavljenih le malo dokazov o učinkovitosti zdravljenja

z mikroniziranim diosminom, bodo rezultati te opazovalne raziskave pripomogli k razumevanju zdravljenja akutne hemoroidalne bolezni.

Glavna omejitev naše raziskave je velikost vzorca (34 bolnikov), kar lahko vpliva na splošnost rezultatov in statistično moč raziskave ter omeji zmožnost zaznavanja manjših ali subtilnih učinkov v populaciji. Pri začetnem izračunu velikosti vzorca je bil cilj raziskave vključiti 100 bolnikov. Zaradi pandemije s COVID-19, ki je bila razglašena med načrtovanjem raziskave, pa se je spremenila struktura bolnikov, napotnih na kliniko, saj je bil dostop do zdravnikov takrat omejen. Daljše čakalne dobe za posvet z zdravnikom od pojava simptomov so morda prispevale k večjemu deležu bolnikov, ki so se zdravili sami. Raziskovalci so opazili, da se je povečalo število bolnikov, ki so imeli simptome akutne hemoroidalne bolezni in so uporabljali različne načine samozdravljenja. Ti bolniki zaradi predhodnega zdravljenja niso ustrezali vključitvenim kriterijem za sodelovanje v raziskavi. Ob vključitvi v raziskavo je vseh 34 bolnikov potrebovalo kirurško intervencijo, za katero se iz osebnih razlogov niso odločili. Poleg tega je večji del bolnikov (57,1 %) ob koncu te raziskave kirurški poseg še vedno potreboval. To bi lahko pripisali spremenjeni strukturi bolnikov in dolgemu obdobju od pojava simptomov do obiska zdravnika, kar običajno pomeni bolj razvito bolezen.

Dodatna omejitev raziskave je bila tudi, da zaradi zbiranja nekaterih podatkov na daljavo (po telefonu ali elektronsko) ni bilo mogoče opraviti kliničnega pregleda, npr. endoskopske ocene akutne hemoroidalne bolezni.

Tretja omejitev raziskave je povezana z literaturo. Našo raziskavo je težko primerjati s podobnimi, saj je drugače zasnovana. Večina dokazov v strokovno

pregledani literaturi na tem kliničnem področju poudarja prednosti jemanja flavonoidov takoj po kirurškem posegu in ne raziskuje njihovega potenciala za preprečevanje ali odložitev posega.

Opazovalna raziskava je pokazala, da je bilo zdravljenje z zdravilom Flebaven® učinkovito, saj so se simptomi akutne hemoroidalne bolezni izboljšali. Raziskovalci so že sedmi dan zdravljenja opazili zmanjšani jakost in pogostost krvavitve, prenehanje krvavitve, zmanjšano jakost srbečice in bolečine v anusu ter izcedka sluzi iz anusa, izboljšano zdravnikovo oceno resnosti bolezni ter splošno izboljšanje bolezni. Po 15 dneh zdravljenja se je ocena resnosti bolezni še dodatno izboljšala, število ND pa se je zmanjšalo. To nakazuje smiselnost 15-dnevnega zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Flebaven® se kaže kot smiselna izbira pri bolnikih s klinično dokazano akutno hemoroidalno boleznijo s krvavitvijo ali s prvo ali drugo stopnjo hemoroidalne bolezni, kadar zaradi pridruženih bolezni ali iz osebnih razlogov kirurški poseg ni izvedljiv. Z zdravilom Flebaven® je to mogoče odložiti. Poleg tega rezultati kažejo dober varnostni profil zdravila.

Zaradi majhnega števila bolnikov, ki so bili vključeni v raziskavo, bi bila smiselna nadaljnja raziskava, ki bi zajela več bolnikov. Smiselna bi bila tudi raziskava, s katero bi ocenili učinkovitost in varnost daljšega zdravljenja z mikroniziranim diosminom.

Zaključimo lahko, da je 15-dnevno jemanje zdravila Flebaven® v vsakdanji klinični praksi učinkovito in varno, saj lahko pričakujemo bistveno izboljšanje simptomov akutne hemoroidalne bolezni brez pojava pomembnih neželenih učinkov. Po 15 dneh zdravljenja 42,9 % vključenih bolnikov ni potrebovalo kirurškega posega, ki bi bil sicer v običajni klinični praksi predlagan vsem.

LITERATURA

1. Gallo G, Sacco R, Sammarco G. Epidemiology of hemorrhoidal disease. In: Ratto C, Parello A, Litta F, eds. Hemorrhoids. Springer, Cham; 2018. p. 3–7.
2. Gavrilidis P, Askari A, Gavrilidis E, et al. Evaluation of the current guidelines for the management of haemorrhoidal disease using the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II instrument. *Ann Transl Med.* 2023; 11 (6): 265.
3. Lohsiriwat V, Sheikh P, Bandolon R, et al. Recurrence rates and pharmacological treatment for hemorrhoidal disease: A systematic review. *Adv Ther.* 2023; 40 (1): 117–32.
4. Gallo G, Martellucci J, Sturiale A, et al. Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): Management and treatment of hemorrhoidal disease. *Tech Coloproctol.* 2020; 24 (2): 145–64.
5. Gravina AG, Pellegrino R, Facchiano A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a compound of micronized flavonoids in combination with vitamin C and extracts of centella asiatica, vaccinium myrtillus, and vitis vinifera for the reduction of hemorrhoidal symptoms in patients with grade II and III hemorrhoidal disease: A retrospective real-life study. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 773320.
6. Shelygin Y, Krivokapic Z, Frolov SA, et al. Clinical acceptability study of micronized purified flavonoid fraction 1000 mg tablets versus 500 mg tablets in patients suffering acute hemorrhoidal disease. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32 (11): 1821–26.
7. Margetis N. Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Ann Gastroenterol.* 2019; 32 (3): 264–272.
8. Krevel B, Barbič-Žagar B, Uranič N. Učinkovitost in varnost enega odmerka Flebavena® (diosmin) po 1.000 mg dnevno pri bolnikih s kronično vensko boleznijo. *Med Razgl.* 2020; 59 (1): 107–18

Flebaven®

Obvladajte HEMOROIDE

Flebaven učinkovito zdravi simptome hemoroidov:

- ✓ krvavitev,
- ✓ bolečino,
- ✓ otekanje v predelu zadnjika.

www.flebaven.si

FLEBAVEN®
mikronizirani diosmin
tablete, 1000 mg

Sestava Ena tableta vsebuje 1000 mg mikroniziranega diosmina. **Terapevtske indikacije** Zdravilo Flebaven je indicirano pri odraslih za zdravljenje znakov in simptomov kronične bolezni ven, kot so bolečine, občutek težkih nog, utrujene noge, nemirne noge, nočni krči, edem nog in trofične spremembe, ter za zdravljenje simptomov, povezanih z akutno hemoroidalno boleznijo. **Odmerjanje in način uporabe** Odmerjanje **Kronična bolezen ven** Običajni dnevni odmerek je 1 tableta. Zdravljenje mora trajati vsaj 4 do 5 tednov. **Akutna hemoroidalna bolezen** Dnevni odmerek v prvih 4 dneh zdravljenja so 3 tablete. Naslednje 3 dni je priporočeni dnevni odmerek 2 tableti. Priporočeni dnevni odmerek za nadaljevanje zdravljenja je 1 tableta. Pri tej indikaciji je zdravilo Flebaven namenjeno samo za kratkotrajno uporabo. **Posebne populacije** Pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter ter pri starejših bolnikih niso opravili nobenih študij glede odmerjanja. Razpoložljivi podatki ne kažejo posebnega tveganja za te populacije. Zaradi pomanjkanja podatkov se zdravila Flebaven ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih. **Način uporabe** Zdravilo je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba jemati med obroki. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri kronični bolezni ven je zdravljenje najbolj učinkovito, če ga spremlja uravnotežen način življenja (izogibanje soncu in predolgemu stanju, ohranjanje ustrezne telesne mase, nošenje posebnih nogavic za izboljšanje krvnega obtoka). Posebna pozornost je potrebna, če med zdravljenjem pride do poslabšanja bolezni, kar se kaže kot vnetje kože, vnetje ven, podkožne otrdline, hujše bolečine, kožne razjede, ali če se pojavijo neznaki simptomi, npr. nenadno otekanje ene noge ali obeh nog. Zdravilo Flebaven ni učinkovito pri zmanjševanju oteklina v spodnjih okončinah, ki so nastale zaradi bolezni srca, jeter ali ledvic. Zdravljenje akutne hemoroidalne bolezni z zdravilom Flebaven ne more nadomestiti specifičnega zdravljenja drugih analnih motenj. Zdravljenje mora biti kratkotrajno. Če simptomi vztrajajo, je treba opraviti proktološki pregled in ponovno določiti zdravljenje. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Študij o medsebojnem delovanju niso izvedli. V obdobju trženja zdravila o medsebojnem delovanju diosmina z drugimi zdravili niso poročali. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost. Ni znano, ali se diosmin izloča v materino mleko, zato se tega zdravila ne sme jemati med dojenjem. **Neželeni učinki** Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih preizkušnjah, je bilo blagih in prehodnega značaja. V glavnem so bili povezani s prebavnimi motnjami (driska, dispepsija, slabost, bruhanje). Ostali neželeni učinki so bili občasni, redki ali neznane pogostosti. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Zdravilo se izdaja brez recepta v lekarnah. **Oprema** 30 in 90 tablet po 1000 mg mikroniziranega diosmina. **Datum zadnje revizije besedila** 25. 3. 2022.

Samo za strokovno javnost.
Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila je objavljen na www.krka.si.



 **KRKA** | 70let

Larisa Žerovnik¹

Visoka vročina in skrivnosten izpuščaj

Na pediatrično kliniko konec januarja pripeljejo petletnega dečka s pet dni trajajočo povišano telesno temperaturo in izpuščajem.

Starši povedo, da je v zadnjih dneh deček zelo utrujen in da so poleg izpuščaja, ki se vztrajno slabša, opazili tudi rdečino in oteklino dlani in podplatov. Dečka boli grlo, ne kašlja in toži o blagih bolečinah v trebuhu. Čeprav so mu starši povišano telesno temperaturo sprva zniževali s paracetamolom, je ta danes ponoči narasla do 40 °C. Zanikajo kakršne koli pretekle ali nedavne bolezni in alergije. Deček je cepljen po programu, jeseni se je cepil tudi proti gripi. Avtoimunih, srčno-žilnih in vezivno-tkivnih bolezni v družini ni.

Pri pregledu bolnika opazite, da je ta zelo izčrpan in ima povišano telesno temperaturo (39,5 °C), znižan krvni tlak (90/60 mmHg) ter slabše tipne periferne pulze. Deček je tahikarden s frekvenco 120 utripov/min, pri osluškovanju ne slišite šumov ali dodatnih srčnih tonov. Po trupu in okončinah vidite razpršen makulopapulozni izpuščaj, ki ga spremljajo otečene in pordele dlani ter stopala. Pri pregledu oči opazite obojestransko negnojno vnetje očesnih veznic. Poleg rdečih in razpokanih ustnic ima deček tudi malinasto obarvan jezik in povečano levo submandibularno bezgavko, veliko 1,5 cm. Pregled trebuha potrdi blago bolečino v epigastričnem področju.

Opravite tudi laboratorijske preiskave, ki pokažejo povišane vnetne kazalce: levkocitozo (15×10^9 levkocitov/l) s pomikom v levo in povišano vrednost CRP (50 mg/l) ter hitrost sedimentacije (90 mm/h). Tudi jetrni testi so blago povišani, prisotna je hipoalbuminemija.

Vprašanja

1. Kaj bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Katere bi bile vaše diferencialne diagnoze?
3. Kako bi uspešno diagnosticirali bolezn?
4. Kako bi dečka zdravili? Kaj naredimo, če osnovna terapija ne izboljša znakov bolezni?
5. Do katerih zapletov vodi nezdravljena bolezen? Kako bi jih odkrili?
6. Na katere bolnike moramo biti še posebej pozorni pri zdravljenju Kawasaki jeve bolezni? Kaj lahko pri takšnih bolnikih povzroči zdravljenje z visokimi odmerki acetilsalicilne kisline?
7. Deček mora pred vstopom v osnovno šolo na sistematski pregled. Ali se sme cepiti proti ošpicam, mumpsu in rdečkam?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Larisa Žerovnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; larisa.zerovnik@medrazgl.si

Odgovori

1. Kawasakijska bolezen je sistemska vnetna bolezen, ki povzroči vnetje majhnih in srednje velikih arterij pri predšolskih (mlajših od pet let), redkeje pa tudi pri starejših otrocih. Nezdravljena je glavni vzrok za pridobljene bolezni srca otrok v razvitem svetu. Povzroča razširitev in spremembe venčnih arterij, ki so lahko brezsimptomatske ali pa vodijo v nastanek anevrizem, tromboze, infarkta srčne mišice in nenadne srčne smrti (1–3). Točnega vzroka bolezni, ki je sicer pogostejša v Aziji, ne poznamo. Najverjetneje jo pri genetsko dovzetnih posameznikih povzročijo mikroorganizmi, ki prekomerno aktivirajo imunski sistem in ga usmerijo proti lastnim antigenom v tuniki mediji srednje velikih arterij (1, 4).
2. Zaradi razpršenega izpuščaja in visoke vročine lahko Kawasakijska bolezen spominja na nekatere druge infekcijske bolezni, npr. bakterijske okužbe (škrlatinka, stafilokokni in streptokokni sindrom toksičnega šoka, bakterijski limfadenitis, vročica Skalnega gorovja, leptospiroza, meningokokcemija ...), virusne okužbe (5. in 6. otroška bolezen, infekcijska mononukleoza, ošpice, rdečke, okužbe z enterovirusi in adenovirusi) in toksoplazmozo (1, 2, 4). Podobno klinično sliko povzročajo tudi vnetne bolezni (Behçetova bolezen, juvenilni idiopatski artritis s sistemskim začetkom, nodozni poliarteriitis), imunski odziv na zdravila ali okužbe (Stevens-Johnsonov sindrom) ali večsistemski vnetni sindrom (1, 2, 4).
3. Pri diagnostiki Kawasakijske bolezni si moramo zaradi pomanjkanja zanesljivih laboratorijskih testov pomagati s kliničnimi najdbami. Za zanesljivo potrditev bolezni mora imeti otrok pet dni trajajočo vročino, ki jo spremljajo še štirje od petih značilnih znakov:
 - obojestransko negnojno vnetje veznic,
 - spremembe na sluznicah (vnetje žrela, suha in razpokana usta, pordela ustna sluznica ali malinast jezik),
 - spremembe na udih (periferna rdečina ali otekanje dlani in stopal, luščenje ob nohtih)
 - raznovrsten izpuščaj (predvsem na trupu) ali
 - povečana vratna bezgavka, velika vsaj 1,5 cm (1, 2).

Na Kawasakijsko bolezen moramo pomisliti tudi pri otrocih, ki imajo zaradi neznane vzroka dlje časa povišano telesno temperaturo in prisotne vsaj tri od petih zgoraj naštetih znakov. To so najpogostejše bolniki, ki so mlajši od šestih mesecev, nimajo sprememb na očeh in sluznicah ali imajo povišano temperaturo kljub petdnevemu zdravljenju z antibiotiki. Bolezen pri njih potrdimo z uporabo laboratorijskih testov, kjer odkrijemo:

- levkocitozo ($\geq 15 \times 10^9$ levkocitov/l),
- trombocitozo ($\geq 450 \times 10^9$ trombocitov/l),
- piurijo (≥ 10 levkocitov/polje velike povečave),
- hipoalbuminemijo (≤ 3 g albumina/dL),
- povišane vrednosti ALT in
- anemijo (5–7).

Če so pri bolniku prisotna vsaj tri od naštetih laboratorijskih meril in z ehokardiografijo dokažemo anevризme venčnih arterij, gre najverjetneje za atipično potekajočo Kawasakijsko bolezen (3, 5, 7).

4. Dečka zdravimo s srednjim (30–50 mg/kg) ali visokim (80–100 mg/kg) odmerkom acetilsalicilne kisline in intravenskimi imunoglobulini (2 g/kg enkrat dnevno), ki so še vedno zlati standard zdravljenja Kawasakijeve bolezni (1, 8). Ko pride do izboljšanja bolezenskih znakov, znižamo odmerke acetilsalicilne kisline (na 3–5 mg/kg). Poleg farmakološkega zdravljenja dečka takoj ob sumu na Kawasakijevo bolezen napotimo na UZ srca, ki ga ponovimo po enem do dveh tednih in nato še šest do osem tednov po preboleli bolezni. Če na UZ ne ugotovimo novonastalih nepravilnosti venčnih arterij, zdravila ukinemo (1, 8).

Če bi pri dečku kljub uporabi imunoglobulinov bolezen vztrajala, odmerek po 48 urah ponovimo. Če zdravljenje še vedno ne bi bilo uspešno in bi obstajalo večje tveganje za nastanek anevrizem venčnih arterij, bi deček dobil tudi pulzni odmerek glukokortikoidov (20–30 mg/kg metilprednizolona dnevno). Zdravili bi ga lahko tudi z infliksimabom, anakinro ali ciklosporinom A (2, 8).

5. Kawasakijeva bolezen povzroča okvare manjših in srednje velikih arterij in lahko vodi v razvoj anevrizem, srčnega popuščanja, infarkta srčne mišice, vnetja srčnih zaklopk, miokarda ali perikarda, rupture koronarnih arterij, hemoperikarda in nenadne srčne smrti (7). V aktivni fazi bolezni vnetje miokarda opazimo pri 50–70 % bolnikov, redkeje nastane mitralna ali aortna regurgitacija. Do anevrizme venčnih arterij, ki je glavni in najznačilnejši zaplet bolezni, pride pri 15–25 % nezdravljenih otrok (7).

Povečano tveganje za razvoj anevrizem venčnih arterij imajo bolniki:

- moškega spola,
- mlajši od enega leta,
- z dlje časa povišano telesno temperaturo (več kot osem dni),
- s ponovnim pojavom vročine po 48 urah,
- s kardiomegalijo,
- s povišanimi vrednostmi pro B-tipa natriuretičnega polipeptida (angl. *proB-type natriuretic peptide*, proBNP) in dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor*, TNF- α),
- trombocitopenijo zgodaj v poteku bolezni ali
- bolniki, ki v prvih desetih dneh niso bili zdravljeni z intravenskimi imunoglobulini (7, 9).

Anevrizme najlažje diagnosticiramo z ehokardiogramom med akutnim zagonom bolezni. Najpogostejše sta prizadeti leva sprednja descendenta arterija in desna venčna arterija (7). Zaradi morebitnih zapletov (izliv, zmanjšana sposobnost krčenja srčne mišice, nepravilno delovanje zaklopk ali razširitev začetnega dela aorte) moramo pregledati tudi ostale predele srca (7, 9). Pri diagnostiki anevrizem se redkeje uporablja UZ, MR-angiografija in CT-angiografija. EKG pokaže podaljšan interval PR, globoke valove Q, spremembe spojnice ST in aritmije, ki nakazujejo na nepravilnosti v repolarizaciji in uničenje miokarda (9).

6. Pri uporabi acetilsalicilne kisline za zdravljenje Kawasakijeve bolezni moramo biti pozorni na morebitne pridružene infekcijske bolezni. Otroke z gripo ali noricami zdravimo s klopidogetrom, saj bi pri njih visoki odmerki acetilsalicilne kisline lahko povzročili Reyev sindrom (1, 6).

7. Zaradi uporabe intravenskih imunoglobulinov moramo pri dečku za 11 mesecev odložiti cepljenje z živimi cepivi, kot je cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam. Če ima deček povečano tveganje za izpostavitve virusu ošpic, ga vseeno cepimo, a mora v primeru nezadostnega serološkega odziva po 11 mesecih prejeti še en odmerek cepiva. Zadržkov pri uporabi inaktiviranih cepiv ni (1, 6).

LITERATURA

1. Pokorn M. Kawasakijska bolezen. In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014. p. 149–50.
2. Haftel HM. Kawasaki disease. In: Marcadante KJ, Kliegman RM, eds. Nelson essentials of pediatrics. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 303–5.
3. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2006; 82 (2): 59–71. doi: 10.2183/pjab.82.59
4. Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki disease. *Front Pediatr.* 2018; 6: 198. doi: 10.3389/fped.2018.00198
5. Behmadi M, Alizadeh B, Malek A. Comparison of clinical symptoms and cardiac lesions in children with typical and atypical Kawasaki disease. *Med Sci (Basel).* 2019; 7 (4): 63. doi: 10.3390/medsci7040063
6. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et. al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135 (17): 927–99. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484
7. Owens AM, Plewa MC. Kawasaki disease [Internet]. StatPearls. 2023 [citirano 2023 Jan 10]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537163/>
8. Buda P, Friedman-Gruszczynska J, Książek J. Anti-inflammatory treatment of Kawasaki disease: Comparison of current guidelines and perspectives. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 738850. doi: 10.3389/fmed.2021.738850
9. Mossberg M, Mohammad AJ, Kahn F, et. al. High risk of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 60 (4): 1910–4. doi: 10.1093/rheumatology/keaa512

Nova literatura

Klinično raziskovanje v onkologiji

Onkološki inštitut Ljubljana je v sodelovanju z Medicinsko fakulteto Univerze v Ljubljani izdal učbenik *Klinično raziskovanje v onkologiji*, namenjen študentom medicine in specializantom onkologije. Učbenik sta uredila doc. dr. Erika Matos, dr. med., in izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med. Naslavlja različne vidike klinično-raziskovalnega dela, z njim pa si študentje medicine lahko pomagajo pri pripravi in izvedbi Prešernovih raziskovalnih nalog z različnih področij klinične medicine. Učbenik je prosto dostopen na spletni strani Onkološkega inštituta v Ljubljani.

Obposteljna ultrazvočna preiskava

Z novim letom je v trgovini uredništva Medicinski razgledi na voljo gradivo Obposteljna ultrazvočna preiskava pri nujnih stanjih.

Knjiga je prvi recenzirani slovenski učbenik o obposteljni ultrazvočni preiskavi pri nujnih stanjih in je rezultat trdega dela projekta Ultrafest Ljubljana, ki deluje pod okriljem DŠMS – SloMSIC. Namenjena je študentom medicine, zdravnikom in zdravstvenim delavcem, ki se začenjajo uriti v veščinah uporabe obposteljne ultrazvočne preiskave.

Cena knjige je 17 €.



Mišica v zdravju in bolezni

V trgovini uredništva Medicinski razgledi je na voljo tudi gradivo Mišica v zdravju in bolezni. Gradivo je namenjeno vsem, ki vas zanima vloga mišic, ne zgolj pri gibanju, temveč tudi pri ohranjanju zdravja in splošnega počutja, služilo pa bo tudi kot učbeniško gradivo za študente izbirnega predmeta klinična prehrana 2.

Cena knjige je 25 €.



Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 3. novembra 2023 do 12. februarja 2024

Diplomanti medicine

Klavora Neja	10. 11. 2023	Šenk Urh	3. 11. 2023
Stojanović Danica	10. 11. 2023	Lokar Matej	8. 11. 2023
Šteblaj Karin	15. 11. 2023	Ferme Tina	9. 11. 2023
Štrbac Sanja	15. 11. 2023	Kogoj Zala	9. 11. 2023
Vidic Manja	15. 11. 2023	Natlačen Martin	9. 11. 2023
Majcenovič Alja	16. 11. 2023	Straus Lara	9. 11. 2023
Plut Neja	16. 11. 2023	Blažič Janja	8. 1. 2024
Skubic Marjeta	16. 11. 2023	Čadež Lina	10. 1. 2024
Plut Nika	17. 11. 2023	Kostoska Jovana	11. 1. 2024
Špes Nika	17. 11. 2023	Milovanović Ana	11. 1. 2024
Štrancar Neža	20. 11. 2023	Mlinšek Teo	11. 1. 2024
Vuk Katja	21. 11. 2023	Petrovič Fras Uroš	11. 1. 2024
Vojić Sajra	24. 11. 2023	Prosen Petra	11. 1. 2024
Jarc Anže	14. 12. 2023	Pucer Jakob	11. 1. 2024
Bosanac Jure	19. 12. 2023	Sotošek Sara	11. 1. 2024
Tonin Gašper	20. 12. 2023	Dekleva Kristjan	12. 1. 2024
Lazarevič Melisa	21. 12. 2023	Janeva Ana	18. 1. 2024
Repe Tisa	21. 12. 2023	Štrubelj Rok	18. 1. 2024
Suljanović Nada	21. 12. 2023	Polak Breda	19. 1. 2024
Kerin Miha	22. 12. 2023	Gyergyek Andrej	23. 1. 2024
Rankovec Anja	27. 12. 2023	Stražišar Vita	24. 1. 2024
Sedlar Janja	27. 12. 2023	Renko Rok	25. 1. 2024
Lapajne Tina	3. 11. 2023	Marvin Elena	26. 1. 2024
Marič Domineja	3. 11. 2023	Črepinšek Sara	29. 1. 2024
Markoski Gyoko	3. 11. 2023	Jug Miha	31. 1. 2024

Diplomanti dentalne medicine

Peljhan Dora	16. 11. 2023	Velič Aldin	19. 12. 2023
Kobal Eva	23. 11. 2023	Živković Blagota	10. 1. 2024
Žontar Ana	13. 12. 2023	Horvat Katarina	22. 1. 2024
Šlebinger Nuša	18. 12. 2023	Bizjak Nika	26. 1. 2024
Bratina Urban	19. 12. 2023	Jankovič Maja	26. 1. 2024
Lampret Nik	19. 12. 2023		

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

Krapše Tim	13. 11. 2023	Krašovec Blažka	4. 01. 2024
Šebjanič Maja	13. 11. 2023	Knez Manca	4. 01. 2024
Toplak Maja	14. 11. 2023	Lajhar Mija	4. 01. 2024
Žižek Nina	27. 11. 2023	Starešinič Nina	8. 01. 2024
Pišek Aljaž	7. 12. 2023	Lukinovič Nuša	11. 01. 2024
Turk Marko	13. 12. 2023	Preskar Jakob	6. 02. 2024

Navodila avtorjem

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

PRIPRAVA PRISPEVKA

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

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

Etična načela in navzkrižje interesov

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

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

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

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

Struktura prispevka

Prispevek naj bo pripravljen v programskem paketu Microsoft Word® ali OpenOffice.org (datoteke s končnicama .doc ali .docx), pisa-va naj bo Times New Roman, velikost črk 12pt, 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 trdiljen (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 nestandardne 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-

vanih 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, MR, RNA, RTG, UZ, ZDA).

Literatura

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi 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-jevi 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

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

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

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

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

UREDNIŠKO DELO

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

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/ictwp/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, MR, 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-jevi bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

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

Journal article issue with supplement

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

Journal article with type of article indicated

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

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

Book

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

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

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

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

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

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

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

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

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

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

Books on the internet

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

Databases on the internet

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

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Forthcoming journal articles

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

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

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

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

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

EDITORIAL WORK

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

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

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

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

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

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

Manca Bregar

MANAGING EDITOR

Hana Rakuša

PRODUCTION EDITORS

Taja Bedene, Niko Farič, Julija Kalcher,
Gaj Kušar, Živa Šubic

EDITORIAL BOARD

Rok Erzar, Anja Horvat, Tamara Jarm,
Matija Kiker, Lucija Kobal, Gaja
Markovič, Nastja Medle, Eva Pušnik,
Zala Roš, Gašper Tonin, Uroš Tršan,
David Vidmar, Nina Zimič, Ines Žabkar,
Larisa Žerovnik

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočever Gregorič, Gašper Tonin

READER FOR ENGLISH

Lea Turner

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FRONT COVER

Marko Šubic

SUPPORTED BY

Faculty of Medicine, University
of Ljubljana
Slovenian Research Agency

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 1.350 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2024

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 – *Manca Bregar*
- 5** Software Development for the Digital Analysis of Pathological Uveal Melanoma Samples – *Maruša Jerše, Ana Rebeka Kamšek, Danica Stojanović, Ema Ahačič, Jurij Nastran, Matija Milanič, Jože Pižem*
- 25** Evaluating the Clinical Presentation of Cutaneous T-cell Lymphoma in Slovenia – *Lučka Marija Neudauer, Mateja Dolenc-Voljč*
- 41** The Influence of Environmental Factors on the Occurrence of Autoimmune Gastrointestinal Diseases in Children – *Jan Jezeršek, Evelin Huber, Sara Kokalj, Jernej Dolinšek, Dušanka Mičetič-Turk*
- 59** Brain Edema: Astrocytes in the Pathophysiology of Cellular Edema – *Anemari Horvat, Nina Vardjan*
- 75** Approaches to the Treatment of Trigeminal Neuralgia – *Andrej Miljuš, Sara Mlakar, Sanja Štrbac, Alenka Spindler Vesel*
- 85** Radiological Knee Anatomy – *Tjaša Kitanovski, Žiga Snoj*
- 101** Multifocal Infantile Hepatic Hemangioma – A Case Report – prikaz primera – *Tjaša Kitanovski, Jurica Grzelja, Domen Plut*
- 109** Spremljanje učinkovitosti mikroniziranega diosmina (Flebavena®) pri bolnikih z akutno hemoroidalno boleznijo – *Valentin Sojar, Marija Gačič Štotl, Matic Bunič, Nina Sojar Košorok, Nina Turk, Breda Barbič-Žagar*
- 121** Diagnostic challenge
- 125** List of New Literature
- 127** List of Graduated Students
- 135** Guidelines for Authors